

前列腺导管腺癌的诊断与治疗新进展

李林¹

[摘要] 前列腺导管腺癌(PDA)为前列腺癌少见的类型,其发现及提出已有多年,但因为其病例较少,因此对其诊疗缺少共识。随着其概念的明确,国内、外对 PDA 的研究逐渐深入,本文对 PDA 的概念、穿刺活检、病理组织细胞学表现及免疫组化诊断、临床表现、治疗等方面的研究及进展等加以综述。

[关键词] 前列腺导管腺癌;早期诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2022.11.016

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

New advances in diagnosis and treatment of prostate ductal adenocarcinoma

LI Lin

(Department of Urology, Wuhu Hospital, East China Normal University, Wuhu, Anhui, 241000, China)

Corresponding author: LI Lin, E-mail: lin_1021@163.com

Summary Ductal adenocarcinoma of the prostate is a rare type of prostate cancer. It has been discovered and proposed for many years, but there is no consensus on its diagnosis and treatment due to the small number of cases. At present, as its concept becomes clear, there are more and more studies on it at home and abroad. In this paper, the concept, puncture biopsy, pathological histological and cytological manifestations, immunohistochemical diagnosis, clinical manifestations and treatment of prostate ductal adenocarcinoma are reviewed.

Key words prostate ductal adenocarcinoma; early diagnosis; treatment

前列腺腺癌是男性常见的恶性肿瘤,目前在欧美为男性头号发病率及病死率疾病。GLOBOCAN 2020 数据显示,全世界前列腺癌新发病例占男性癌症发病总数的 14.1%,前列腺癌在 48 个国家的男性癌症死因中排第 1 位^[1]。国内发病率及死亡率亦迅速升高,邓通等^[2]研究指出,2017 年我国前列腺癌发病数及死亡数分别为 14.49 万和 5.17 万,占全球的 10.86%和 12.43%,但 1990 年发病数及死亡数仅为 2.72 万及 2.00 万,占全球的 5.7%和 9.6%。近期有学者对湖南部分地区的前列腺癌进行流行病学调查显示,近 10 年的前列腺癌平均增长率达到 17.1%^[3]。前列腺导管腺癌(prostate ductal adenocarcinoma, PDA)为前列腺腺泡癌外常见的类型,具有很强侵袭性^[4];其由 Melicow 等^[5]于 1967 年首次报道;在早期的病理诊断镜下观察发现肿瘤组织及细胞学形态等类似于女性子宫内膜癌,从而曾一度被认为组织起源于精阜的男性苗勒管残余,也就被称为子宫内膜样癌。随着病理学技术的进步及发展,WHO 在 2016 年的世卫组织在泌尿系统和男性生殖器官肿瘤分类中明确列出了这一组织类型,前列腺癌分为腺泡腺癌、导管腺癌、导管内癌、尿路上皮癌、鳞状细胞

癌和基底细胞癌,其中明确提出了 PDA。

同经典的前列腺腺癌一样,PDA 在早期缺乏特异性的临床表现,因此对早期诊断造成较大困难,且治疗方案也不成熟,给该病的诊疗带来了不少困难,本文对 PDA 的诊治最新进展作一综述。

1 概念

PDA 是一种主要发生在前列腺导管而多表现为尿道前列腺部的乳头状肿瘤,是前列腺癌的罕见亚型,PDA 在前列腺癌各亚型中发生率排在第 2 位,仅次于前列腺腺泡腺癌。在前列腺癌中,单纯性导管腺癌的发生率为 0.4%~0.8%,而混合性导管-腺泡腺癌的发生率最高为 5%^[6]。最近国外 Iakymenko 等^[7]在回顾性分析 1269 例前列腺癌患者的病例资料发现,其中有 128 例为 PDA,占比约 10.1%。

PDA 根据病理起源可分为大导管腺癌和次级导管腺癌。前者多表现为外生性生长,发病时出现下尿路梗阻症状如排尿困难、尿不尽、小便无力、尿潴留、血尿等主诉或临床症状;后者临床表现与通常的腺泡型前列腺癌相似。Au 等^[8]通过病理切片回顾性分析鉴定了 2008—2018 年诊断的 PDA 病例和 428 例含 Gleason 评分 8~10 分腺泡癌的根

¹ 华东师范大学附属芜湖医院泌尿外科(安徽芜湖,241000)
通信作者:李林, E-mail: lin_1021@163.com

治性前列腺切除术(RP)标本。发现 29% 的 PDA 分为 4 级, 35.5% 分为 5 级。而在 RP 时, 45.2% 的病例表现为病理阶段 T_{3a}, 29% 表现为 T_{3b}, PDA 中分期 \geq pT₃ 期的肿瘤比例与 Gleason 评分 8~10 分腺泡癌相似, 认为导管腺癌恶性程度较高。

2 临床特点

PDA 病变位置多见于精阜附近的前列腺部尿道内; 因此初期临床表现为下尿路梗阻和(或)血尿, 而此类患者就诊时因缺乏特异性的症状往往首先临床诊断会考虑为良性前列腺增生。肛门指检时亦因肿瘤体积较小时不易通过直肠指诊发现, 只有随着疾病的进展, 终末期时出现肿瘤体积足够大或侵及前列腺包膜或周围组织时指诊才可发现结节或其表面的不规整。在实验室检查方面, 经典的前列腺腺癌 PSA 具有较高的特异性及敏感性, 但是针对导管腺癌由于肿瘤发生位置位于导管而非腺泡, 因此分泌 PSA 的能力较差, 在肿瘤早期时可无明显升高; 李鹏昊等^[9]在回顾性分析总结 6 例患者中指出, 均合并有不同程度排尿困难症状, 其中 2 例合并肉眼血尿。实验室检查血清 PSA 半数为正常, 肛门检查提示前列腺 I~III° 不等增大, 其中 1 例于前列腺左叶外侧可触及硬结。在入院时 4 例误诊为良性前列腺增生。

3 诊断

与经典腺泡腺癌不同, PDA 有独特的生物学行为及预后, 因此有必要将 PDA 单独从前列腺癌中鉴别出来。影像学上, 目前比较有意义的检查方法仍以对腺体及局部细节成像有优势的磁共振为主, 但是仅靠单一传统的磁共振成像判断易低估肿瘤分期甚至隐匿肿瘤。随着磁共振技术诊断手段的进步, 有文献指出运用多参数磁共振成像方法检查提示 PDA 与高危前列腺腺泡腺癌表现相似^[10]。

PDA 的诊断的金标准目前依旧是病理检查, 但是因为瘤体生长特点其一般位于前列腺尿道部, 因此对活检手段常规的经直肠及会阴途径存在弊端, 李鹏昊等^[9]指出采取膀胱尿道镜检查是诊断 PDA 的主要手段, 直视下穿刺或活检去的病理标本可提高成功率。

活检组织取得后下一步借助病理及免疫组化来确诊; 包括镜下观的典型细胞学的形态以及细胞免疫组化表型上的区别。镜下观察细胞形态、结构的紊乱及生长方式的改变是病理变化的基础, 与经典的腺癌比较, 导管腺癌存在下列特点: 镜下导管腺癌是一种大腺泡结构, 肿瘤呈乳头状、筛孔状或腺管状, 常伴有明显的纤维性间质反应, 腺上皮呈高柱状, 核呈单层或假复层排列, 有明显异型性和核仁瘤细胞丰富拥挤核, 常互相重叠, 胞质嗜双色性, 常着色较深, 偶尔也可透明^[11]; 其中最常见的是乳头状和筛孔状。这类生长方式的不同, 对于肿瘤的生物学特性及预后等存在差异。

PDA 免疫组织化学特点: 一般 PSA、雄激素受

体(AR)、前列腺特异性酸性磷酸酶(PSAP)、 α -甲基酰辅酶 A(CoA)-还原酶(AMCAR)、P504s 强阳性, 抑癌基因蛋白 P53 和 P16 阳性表达, 部分可见角蛋白 CK7 和 CK20 局灶表达, 核蛋白 Ki67 增值指数平均 10%, 高于腺泡腺癌, P63 染色阴性, 显示基底细胞缺失。导管腺癌细胞不表达转录因子成对盒蛋白: PAX8、GATA 3、P40 和 P63 等^[4]。束坤鹏等^[12]在导管腺癌患者的病理中发现, Cocktail 免疫组化: AMACR(+), P63(-), HCK(-), AR 阳性表达。

Au 等^[8]通过病理切片回顾性分析鉴定了 2008—2018 年诊断的 PDA 病例和 428 例含 Gleason 评分 8~10 分腺泡癌的 RP 标本。发现筛孔型较无筛孔型显示前列腺外转移的可能性显著增加(84.0% vs 33.3%)、精囊浸润(36.0% vs 0)、淋巴血管浸润(40.0% vs 0)和晚期病理阶段(84.0% vs 33.3%)。且 PDA 中分期 \geq pT₃ 的肿瘤比例与 Gleason 评分 8~10 分腺泡癌相似(74.2% vs 70.8%)。就疾病进展和疾病特异性死亡率而言, 筛孔型腺泡癌的预后较差。Jang 等^[13]比较了 2 组间生化复发的概率, 并分别用 Kaplan-Meier 估计和 Cox 回归模型研究了导管成分比例对生化复发的影响, 96.2% 为腺泡腺癌, 导管腺癌患者无生化复发率明显低于腺泡腺癌患者, 当导管病例按导管成分比例分层时, 高导管成分(\geq 30%)组的无生化复发率明显低于低导管成分($<$ 30%)组。在单变量和多变量 Cox 回归分析中, 指出高导管成分是生化复发的重要预测因子, 导管腺癌的预后可通过导管成分的比例进行分层。Knipper 等^[14]在一项流调的对比性研究中发现导管腺癌比腺泡腺癌高出 1.6~2.8 倍癌症特异性的死亡率。

导管腺癌的生长方式变化一般表现为 2 种类型, I 型表现为侵犯尿道及尿道周围的乳头状的外生性生长; 从宏观上看, 导管腺癌常表现为绒毛状, 可累及前列腺尿道、精囊或前列腺周围软组织, 包括膀胱。II 型呈弥漫性的大腺泡结构, 以筛状或乳头状结构为主, 常位于前列腺深部。

从组织学起源来说, PDA 存在 PSA 和 PSAP 表达阳性的现象, 但是与腺泡腺癌不同, PDA 的 PSA 和 PSAP 表达常为弱阳性和(或)局灶性^[15]。PDA 的免疫组织化学特征为 PSA、雄激素受体均阳性, P504s 通常阳性, 而 P63 和 34 β E12 多呈阴性表达^[16]。Patil 等^[17]发现 PDA 中的组蛋白甲基化转移酶(enhancer of zester homolog 2, EZH2)蛋白呈现高表达; 而且丝氨酸蛋白酶抑制因子(serine protease inhibitor Kazak type 1, SPINK1)表达阳性, 区别于前列腺腺泡腺癌。

傅江河等^[18]通过小样本分析后指出, PDA 均存在表达 PSA 和 P504s 的现象, 50% 的病例出现 CK7 及 CK20 的局灶性表达, Ki67 增值指数平均有 10%, 比普通的腺泡性腺癌高。而对有些标记

物如 PAX8、GATA3、CK5/6、P40 和 P63 等, 导管腺癌细胞不表达。刘坦坦等^[15] 同样在回顾性分析 PDA 的临床资料中发现, 在免疫组化的表型方面, Ki-67 细胞增殖指数常明显高于腺癌。导管腺癌不表达雌激素受体而单一表达雄激素受体。另外存在表达某些肠道肿瘤的标记物, 如 CK7、CK20、CDX2 等的现象。

当前在肿瘤基因位点检测及蛋白表达方面的研究工作也作为新的诊断工具得到重视及发展, 韩文华^[19] 对确认为导管腺癌的病例中发现, 84% (38/45) 导管癌病例表现为细胞质基因的 PTEN 蛋白缺失, 提出导管癌存在浸润性肿瘤伴潜在性 PTEN 缺失的现象, 可作为一种鉴别 PIN 的敏感指标。

Patil 等^[17] 在分析 22 例纯导管腺癌和 39 例混合型导管及腺泡癌患者后指出。ERG 和 spink1 分别在 20% 和 36% 的病例中表达。纯管腺癌和混合管腺癌的蛋白表达无差异。ERG 表达较低, spink1 高于腺泡肿瘤的报道。ezh2、erg 和 spink1 阳性和阴性患者的生化失败、转移和死亡无差异, spink1 和 ezh2 的表达都为 50%。单纯导管腺癌和混合型的导管腺癌具有相似的临床表现和分子变化。与腺泡前列腺癌相比, ezh2 和 spink1 蛋白表达较高, 可能是导管腺癌更具侵袭性的临床过程的原因。

4 治疗及预后

PDA 的治疗方式主要采用与其 Gleason 评分相同的前列腺腺泡癌的治疗方案, 包括 RP、粒子植入、内分泌治疗等。李鹏昊等^[9] 在研究中发现, 针对处于 T₁ 期的偶发 PDA, 经根治及内分泌治疗后, 预后较好; 5 例确诊时明确分期 \geq T₃ 期或已达到 M₁ 期, 发现晚期患者, 经手术或内分泌治疗后 PSA 控制欠佳的患者预后较差, 若 PSA 控制较好, 生存期最长可达 48 个月。彭超等^[20] 在回顾性分析 PDA 患者的临床资料后发现, 3 例经尿道前列腺电切术 (TURP) 的患者中 2 例术后短期出现肝脏转移以及骨转移死亡, 1 例术后 7 个月出现生化复发, 另外 4 例行 RP 的患者术后均行规律内分泌治疗, 随访期间根治组均未见肿瘤复发及转移。除了常见的骨转移外, Ranasinghe 等^[21] 指出 PDA 晚期者, 尤其对治疗后出现转移的患者, 肺脏受累转移的概率会增加。

在疾病早期行 RP 目前为多数共识推行方案, 但是针对前列腺癌往往术前的临床分期的判断较术后病理分期低。PDA 为激素敏感性疾病, 因此在晚期时行内分泌治疗、放疗及化疗被证实具有一定效果。业内对于各种治疗方案的疗效亦有争论, 但更倾向于根治术。在晚期导管腺癌患者中, 全身化疗是目前治疗转移性 PDA 的另一主要治疗方案, 但 PDA 患者对以多西他赛为基础的化疗方案疗效不一, 且多为个案报道。周明等^[22] 在分析总结 8 例 PDA 患者治疗方案时指出在治疗 PDA 中建议积极行根治性方案, 重视对原发病灶的处理,

可以同时辅以个体化的内分泌或化疗, 也强调了减瘤手术在各期肿瘤治疗中的重要性。作为一种上皮来源的恶性肿瘤, 其预后也主要取决于分级、分期及周围转移、浸润情况。也有学者指出治疗可参照小细胞肺癌的化疗方案^[12]。转移性 PDA 利用药代相关基因的 SNP 改变, 即基因检测及应用, 指导个体化选择化疗药物可能是保证化疗效果的可选办法。但目前缺少大样本的临床研究。而多种治疗手段联合的综合治疗可能给患者带来意想不到的疗效, 甚至延长患者生存和改善生活质量, MDT 可能是现阶段转移性 PDA 综合治疗方案系统化和个体化的最佳诊疗模式。

关于血清 PSA 对 PDA 的随访及预后的判断尚无明确定论, 因为其乏分泌的特点, 故不能单纯以 PSA 为指标来预测 PDA 患者的预后。Park 等^[23] 发现 HoxB13 高表达与 DAP 生化复发相关, 可能作为预后预测及检测的指标。另外, 血液中循环肿瘤细胞检测、无细胞 DNA 和胞外膜泡检测, 有潜在的诊断和预后价值^[24]。在转移性的前列腺癌患者中, 最近有学者通过回顾性分析 643 例样本资料后指出, PDA 与不良临床事件及结果无关^[25]。

5 总结

PDA 是前列腺癌分类中的一种, 随着病理技术及临床诊断的发展, 现明确其是一种罕见的前列腺腺癌亚型; 具有病理分期晚、侵袭性强、易转移至内脏器官的特点, 预后较差。但与研究较为成熟的腺泡腺癌不同, 其诊断及治疗方面还缺少大样本的研究资料及共识性的标准, 因此目前的治疗方案及计划多参照前列腺腺癌。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 邓通, 蔡林, 陈征, 等. 1990 年与 2017 年中国前列腺癌疾病负担分析 [J]. *医学新知*, 2020, 30(4): 252-259.
- [3] 高瑞松, 周青, 张晓波, 等. 湖南部分地区 2877 例前列腺癌患者临床流行病学特征及流行病学趋势分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2020, 26(4): 309-315.
- [4] 王建华, 谢大炜, 路军, 等. 前列腺导管腺癌临床诊治分析 (附 21 例报告) [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2020, 35(9): 704-708.
- [5] Melicow MM, Pachter MR. Endometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus) [J]. *Cancer*, 1967, 20(10): 1715-1722.
- [6] Bergamin S, Eade T, Kneebone A, et al. Ductal Carcinoma of the Prostate: An Uncommon Entity With Atypical Behaviour [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(2): 108-114.
- [7] Iakymenko OA, Lugo I, Kwon D, et al. Prostatic Ductal Adenocarcinoma Controlled for Cancer Grade and Tumor Volume Does Not Have an Independent Effect

- on Adverse Radical Prostatectomy Outcomes Compared to Usual Acinar Prostatic Adenocarcinoma[J]. *Urology*, 2020, 137:108-114.
- [8] Au S, Villamil CF, Alaghebandan R, et al. Prostatic ductal adenocarcinoma with cribriform architecture has worse prognostic features than non-cribriform-type[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2019, 39:59-62.
- [9] 李鹏昊, 杨同, 张志宏, 等. 前列腺导管腺癌诊疗分析(附 6 例报道)[J]. *天津医科大学学报*, 2016, 22(2): 150-153.
- [10] Coffey N, Schieda N, Cron G, et al. Multi-parametric (mp) MRI of prostatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(6):1639-1645.
- [11] 刘英娜, 蒋智铭, 冷冬妮, 等. 前列腺导管腺癌 42 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(6):704-706.
- [12] 束坤鹏, 魏强, 李响, 等. 罕见转移性前列腺导管腺癌的多学科综合诊治——泌尿肿瘤 MDT 在临床诊治中的关键作用[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(12): 950-955.
- [13] Jang WS, Shin SJ, Yoon CY, et al. Prognostic significance of the proportion of ductal component in ductal adenocarcinoma of the prostate[J]. *J Urol*, 2019, 197(4):1048-1053.
- [14] Knipper S, Preisser F, Mazzone E, et al. Contemporary Comparison of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Prostate Ductal Carcinoma and Acinar Adenocarcinoma: A Population-Based Study[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2019, 17(3):231-237. e2.
- [15] 刘坦坦, 贾旭春, 王映梅, 等. 前列腺导管腺癌临床病理分析及文献复习[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 5(25): 1430-1435.
- [16] 付娟娟, 宋新兰, 胡小萍, 等. 13 例前列腺导管腺癌临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6):1117-1120.
- [17] Patil PA, McKenney JK, Reynolds JP, et al. Clinical significance and EZH2, ERG and SPINK1 protein expression in pure and mixed ductal adenocarcinoma of the prostate[J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(4):381-390.
- [18] 傅江河, 陈丽阳, 茅育蕾. 前列腺导管腺癌免疫组化染色分析[J]. *浙江实用医学*, 2017, 22(6):431-433.
- [19] 韩文华. 细胞质基因 PTEN 蛋白缺失用于高级别前列腺上皮内瘤与前列腺导管癌的鉴别价值[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9):2168-2171.
- [20] 彭超, 张俊, 徐晓健, 等. 前列腺导管腺癌临床特点和诊治方法分析及文献复习(附 7 例报告)[J]. *现代泌尿生殖肿瘤杂志*, 2018, 10(4):236-240.
- [21] Ranasinghe W, Brooks NA, Elsheshtawi MA, et al. Patterns of metastases of prostatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 2020, 126(16):3667-3673.
- [22] 周明, 甘卫东, 燕翔, 等. 前列腺导管腺癌八例临床分析[J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(10):4247-4250.
- [23] Park CK, Shin SJ, Cho YA, et al. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):20205.
- [24] Morrison GJ, Goldkorn A. Development and Application of Liquid Biopsies in Metastatic Prostate Cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(4):35.
- [25] Tao W, Jing Z, Zhenhua L, et al. Does ductal adenocarcinoma of the prostate (DA) have any prognostic impact on patients with de novo metastatic prostate cancer? [J]. *Prostate*, 2019, 79(14):1673-1682.

(收稿日期:2021-05-30)

(上接第 875 页)

- [27] Sigala S, Dellabella M, Milanese G, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter[J]. *Neurourol Urodyn*, 2005, 24(2): 142-148.
- [28] Itoh Y, Kojima Y, Yasui T, et al. Examination of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter[J]. *Int J Urol*, 2007, 14(8):749-753.
- [29] Villa L, Capogrosso P, Capitano U, et al. Silodosin: An Update on Efficacy, Safety and Clinical Indications in Urology[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(1):1-18.
- [30] Scotland KB, Bidnur S, Wang L, et al. Mediators of human ureteral smooth muscle contraction—a role for erythropoietin, tamsulosin and Gli effectors[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(7):2953-2961.
- [31] Dahm P, Sukumar S, Hollingsworth JM. Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones: The Verdict is In[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(3):392-393.
- [32] Ye Z, Zeng G, Yang H, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin in Medical Expulsive Therapy for Distal Ureteral Stones with Renal Colic: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(3):385-391.
- [33] 范志楠, 施鸿金, 张劲松, 等. 坦索罗辛联合双氯芬酸钠治疗输尿管结石的疗效与安全性的 meta 分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(2):138-145.
- [34] Dellis AE, Keeley FX Jr, Manolas V, et al. Role of alpha-blockers in the treatment of stent-related symptoms: a prospective randomized control study[J]. *Urology*, 2014, 83(1):56-61.
- [35] Sigala S, Dellabella M, Milanese G, et al. Evidence for the presence of alpha1 adrenoceptor subtypes in the human ureter[J]. *Neurourol Urodyn*, 2005, 24(2): 142-148.
- [36] Campschroer T, Zhu X, Vernooij RWM, et al. alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones: a Cochrane database of systematic reviews[J]. *BJU Int*, 2018, 122(6):932-945.

(收稿日期:2022-08-25)