

## ПРОТОВОКОВЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.А. Федорова<sup>1,2\*</sup>, А.В. Зубарев<sup>1,2</sup>, С.В. Сальникова<sup>1</sup>, А.И. Лопырев<sup>1</sup>,  
А.А. Павловичев<sup>1</sup>, М.В. Добровольский<sup>1</sup>, О.В. Пашовкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## DUCTAL CARCINOMA OF THE PROSTATE: LITERATURE REVIEW AND A RARE CLINICAL CASE

A.A. Fedorova<sup>1,2\*</sup>, A.V. Zubarev<sup>1,2</sup>, S.V. Salnikova<sup>1</sup>, A.I. Lopirev<sup>1</sup>,  
A.A. Pavlovichev<sup>1</sup>, M.V. Dobrovolskiy<sup>1</sup>, O.V. Pashovkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: dr.fedorova.anna@gmail.com

### Аннотация

Рак предстательной железы является одним из наиболее социально значимых онкологических заболеваний в мире. В связи с этим важным направлением современной онкологии и урологии является снижение смертности населения от РПЖ путем внедрения скрининговых программ, направленных на раннее и своевременное выявление этого заболевания. Протоковая (дуктальная) аденокарцинома является наиболее редко встречающимся и наиболее агрессивным видом аденокарцином предстательной железы и диагностируется у пациентов в основном уже на поздней стадии развития: особенности клинических проявлений и сложности интерпретации результатов различных методов диагностики обуславливают отсутствие онконастороженности со стороны врачей клинических специальностей у таких пациентов. В статье приводится собственное клиническое наблюдение, рассматриваются основные характеристики и аспекты диагностики протоковой аденокарциномы предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, протоковая аденокарцинома, ультразвуковое исследование.

### Summary

Prostate cancer is one of the most socially important types of cancer among oncologic diseases globally. Thereby, an important issue in modern oncology and urology is the reduction of prostate cancer mortality rate. To reach it, screening programs should be implemented and directed to early and timely detection of this pathology. Ductal adenocarcinoma is the most rare and most aggressive type of prostate adenocarcinoma. It is diagnosed in patients basically at the late stage: specific clinical manifestations and difficulties in the interpretation of findings of various diagnostic techniques are reasons for the absence of oncologic alertness in clinicians. In the article, authors present their own clinical observation, describe basic features and diagnostic aspects of prostate ductal adenocarcinoma.

**Key words:** prostate cancer, ductal carcinoma, ultrasound.

*Ссылка для цитирования: Федорова А.А., Зубарев А.В., Сальникова С.В., Лопырев А.И., Павловичев А.А., Добровольский М.В., Пашовкина О.В. Протоковый рак предстательной железы: обзор литературы и редкое клиническое наблюдение. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 1: 147-152.*

Изолированная протоковая (дуктальная) аденокарцинома встречается в 0.2–6.0 % случаев аденокарцином предстательной железы и в основном у мужчин пожилого возраста [1-6]. Первое описание протоковой аденокарциномы было представлено М.М. Melikow и М.Р. Pachter в 1967 г. Учитывая морфологическую картину данного подтипа,

сходную с раком эндометрия, авторы классифицировали ее как «эндометриальная аденокарцинома». Было высказано предположение, что морфологические проявления и частая локализация опухоли около простатического бугорка указывают на происхождение ее из остатков мюллерова протока маточки и эти опухоли являются эстрогензависимыми. Даль-

нейшие исследования показали, что опухоль реагирует на гормональное лечение, а данные иммуногистохимических и гистохимических исследований свидетельствовали о простатическом происхождении протоковой аденокарциномы. Таким образом, в настоящее время термин «эндометриальная» в клинической практике не используется [7].

Простатическая аденокарцинома подразделяется на ацинарный и неацинарный подтипы. Встречаемость изолированного дуктального рака колеблется от 0.4 до 0.8 %, а встречаемость комбинированной протоково-ацинарной аденокарциномы — от 3 до 12.7 % [2-11]. Изолированная протоковая опухоль располагается в центральной части предстательной железы, локализуясь вокруг простатической части уретры, исключительно в переходной зоне [12]. Большинство протоковых аденокарцином возникают в периферической зоне и простираются в направлении просвета мочеиспускательного канала, сочетаясь с обычной ацинарной карциномой [13, 14]. Комбинированный вариант (сочетание протоковой и ацинарной аденокарциномы) встречается наиболее часто [2].

В нескольких зарубежных исследованиях описан вариант протоковой аденокарциномы, весьма сходной по морфологическому строению с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) высокой степени градации [15]. F. Tavora и J.I. Epstein в 2008 г. представили обзор 28 случаев протоковой аденокарциномы. Уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) у приведенных в данном исследовании пациентов варьировал от 1.2 до 12.1 нг/мл, экстрапростатическое распространение имела только одна опухоль, а вовлечения ткани семенных пузырьков не выявлено ни в одном из 28 случаев. В большинстве случаев (85 %) по данным проспективно проведенного гистологического анализа исследователями отмечалась комбинация из двух или более гистологических подтипов опухолевых образований (в двух случаях были выявлены признаки нейроэндокринных изменений тканей). В 6 случаях отмечалось сочетание протоковой и ацинарной аденокарциномы [16].

В настоящее время считается, что протоковая аденокарцинома является наиболее агрессивной опухолью по сравнению с ацинарной аденокарциномой. К моменту постановки правильного диагноза от 25 до 40 % пациентов уже имеют метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет от 15 до 43 % [17]. Одной из трудностей в ранней диагностике изолированного варианта рака предстательной железы (РПЖ) является редкое повышение значений ПСА, несмотря на распространенность и генерализацию процесса [18, 19]. В случае комбинированных

вариантов повышенный уровень ПСА встречается более чем в половине случаев и обычно связан с периферической ацинарной аденокарциномой [17].

При пальцевом ректальном исследовании и рутинной биопсии протоковая аденокарцинома определяется редко, что значительно затрудняет раннюю диагностику этой формы аденокарциномы [18, 20]. При локализации опухоли вокруг простатического отдела уретры развиваются характерные симптомы гематурии, дизурии и обструкции. Если элементы протокового рака располагаются в периферической части и сочетаются с ацинарной аденокарциномой, симптомов обструкции и гематурии может не отмечаться; наблюдается клиническая картина обычного ацинарного рака, что не позволяет его распознать без дополнения клинического исследования гистологическим [21].

Протоковый рак является единственной неацинарной аденокарциномой, которая градируется по Глиссону. Комбинированный протоковый рак может ошибочно диагностирован как ПИН, ацинарный криброзный рак, уротелиальный рак, может быть кистозного строения. Клиническая картина данных вариантов протокового рака, как правило, соответствует ацинарной аденокарциноме с повышением уровня ПСА [14]. Необходимо констатировать, что на данный момент стандарт лечения дуктальной карциномы не разработан, что связано с крайне низкой встречаемостью данной патологии [21].

Среди доступных источников литературы мы встретили всего одну отечественную работу, посвященную описанию трех клинических наблюдений у пациентов с дуктальной аденокарциномой. В этой работе в 2 случаях была выявлена изолированная протоковая аденокарцинома, в 1 случае — комбинированная (сочетание протоковой и ацинарной аденокарциномы). Обобщающие результаты обследования пациентов с дуктальной карциномой предстательной железы представлены в таблице.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

*Пациент X.*, 69 лет, поступил в урологическое отделение стационара с направительным диагнозом: подозрение на рак предстательной железы. Из анамнеза известно, что ранее у пациента было выявлено повышение уровня ПСА до 75 нг/мл, в связи с чем были выполнены 3 биопсии предстательной железы (в 2006, 2013 и 2017 гг.), гистологически данных об онкопроцессе не получено.

На момент поступления у пациента наблюдалось повышение уровня общего ПСА 52.19 нг/мл (ПСА свободный составлял 2.3 нг/мл, соотношение свободного к общему ПСА - 4 %). При выпол-

Результаты обследования пациентов с дуктальной карциномой предстательной железы по данным В.А. Бирюкова, Н.А. Горбань, О.Б. Карякина и соавт. (2016)

| Пациент                    | Клинические данные                                    | ПСА                                    | MPT                                                               | Остеосцинтиграфия                 | Гистологические данные                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| М., 1957 г.р.<br>сT3bN1M1a | Гемоспермия, гематурия                                | Общий 0.6 нг/мл; соотношение — 11.6 %  | Местно-распространенный рак, T3b, метастазы в ЛУ (N1)             | Патология не выявлена             | Протоковая карцинома, индекс Глисона 10 (5+5)                                              |
| Е., 1955 г.р.<br>сT3bN0M0  | Гематурия                                             | Общий 8.26 нг/мл; соотношение — 44.3 % | Местно-распространенный рак, T3b                                  | Патология не выявлена             | Протоковая карцинома, индекс Глисона 9 (4+5)                                               |
| Х., 1964 г.р.<br>сT3bN1M1b | Тянущие боли в подвздошной области, гидронефроз слева | Общий 2.66 нг/мл; соотношение — 23.4 % | Местно-распространенный рак, T3b, метастазы в ЛУ (N1), кости (M1) | Метастазы в кости таза, Soloway 1 | Протоковая карцинома, индекс Глисона 9 (4+5) и ацинарная карцинома, индекс Глисона 9 (4+5) |

нении пальцевого ректального исследования предстательная железа была резко увеличена в размерах, тугоэластической консистенции, уплотнена. Мочеиспускание было затрудненным, учащенным, безболезненным; гематурии не отмечалось. При поступлении пациенту было назначено выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости и таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ).

При ТРУЗИ мы получили следующие данные: предстательная железа асимметрична, значительно увеличена (общий объем до 150 см<sup>3</sup>) с неровными, бугристыми контурами в правой доле железы. Зо-

нальная дифференцировка предстательной железы нарушена, центральная часть «оттеснена» образованием, которое визуализировалось в периферическом отделе предстательной железы.

Определялось дополнительное образование, исходящее из задних отделов предстательной железы, от области основания и переходных зон, подавливающее, но не деформирующее контур стенки прямой кишки, повышенной эхогенности, неоднородной эхоструктуры (за счет зон сниженной эхогенности) (рис. 1), с анэхогенными полостями диаметром до 1.7-2.3 см, сливающимися между собой (представленными кистозным компонентом атипичного опухолевого образования протяженностью до 3.1 см, а также зонами распада) (рис. 2), имеющее достаточно четкие, ровные кон-

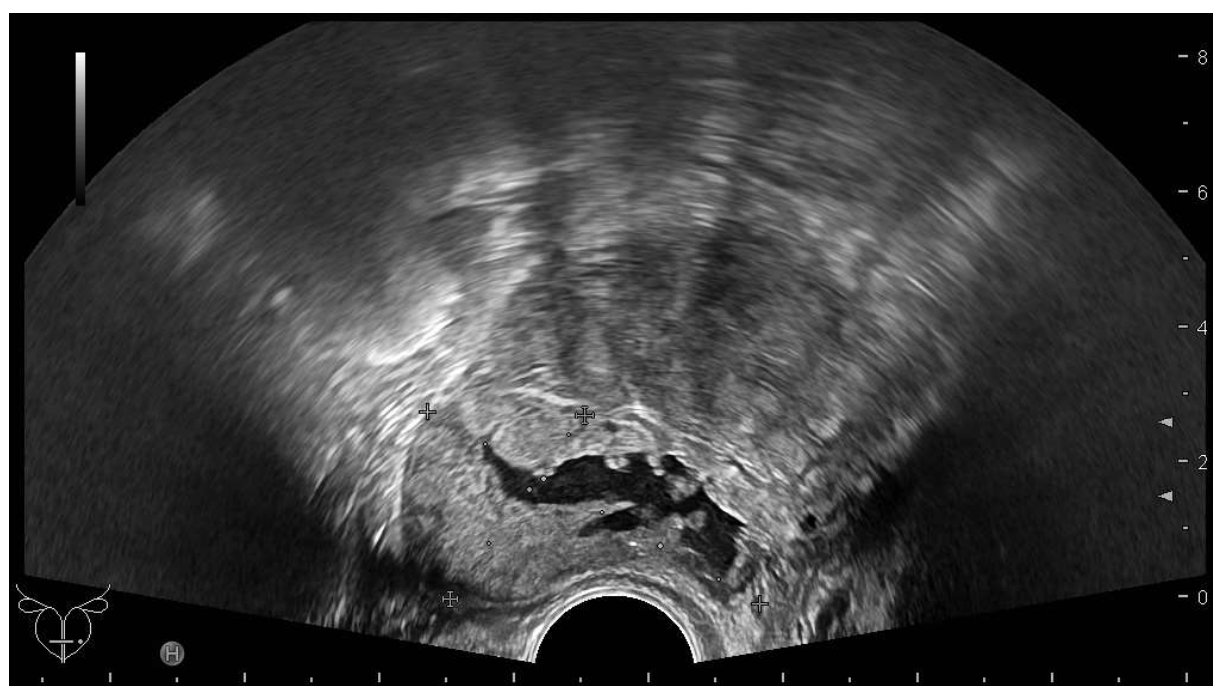


Рис. 1. В-режим, фронтальный срез: исходящее из задних отделов предстательной железы объемное образование с анэхогенными полостями, расположенными в центральных отделах.

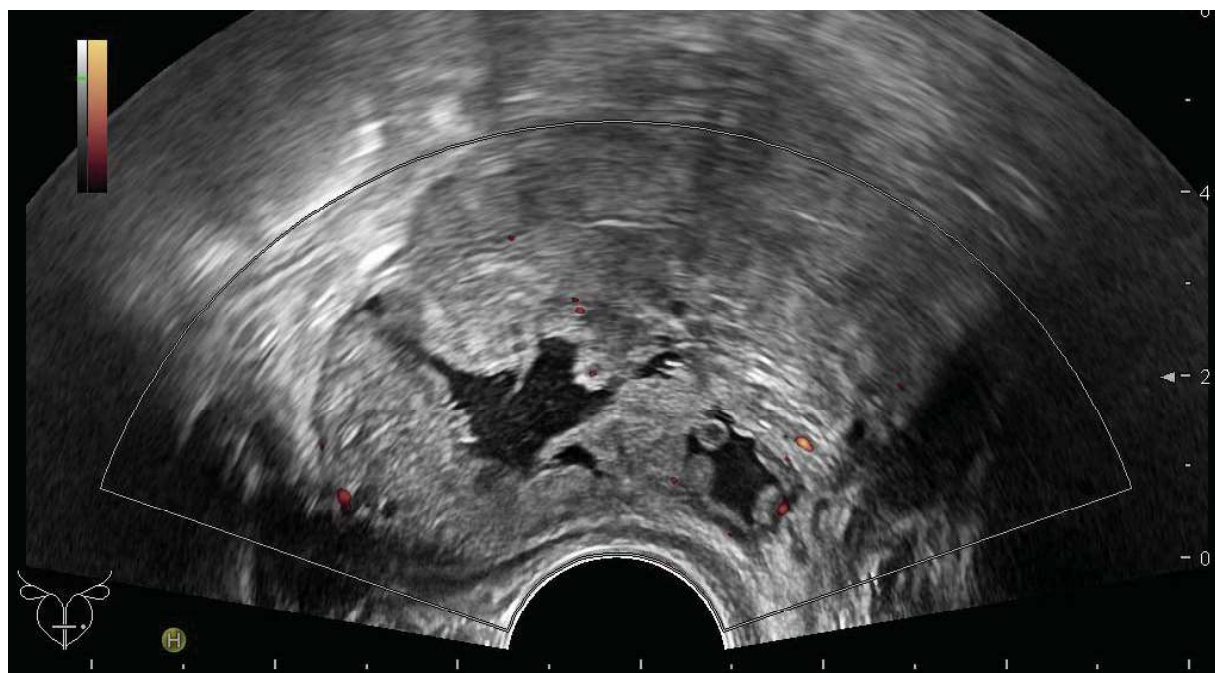


Рис. 2. В-режим, сагиттальный срез: проекция области основания предстательной железы, деформация ее контура.

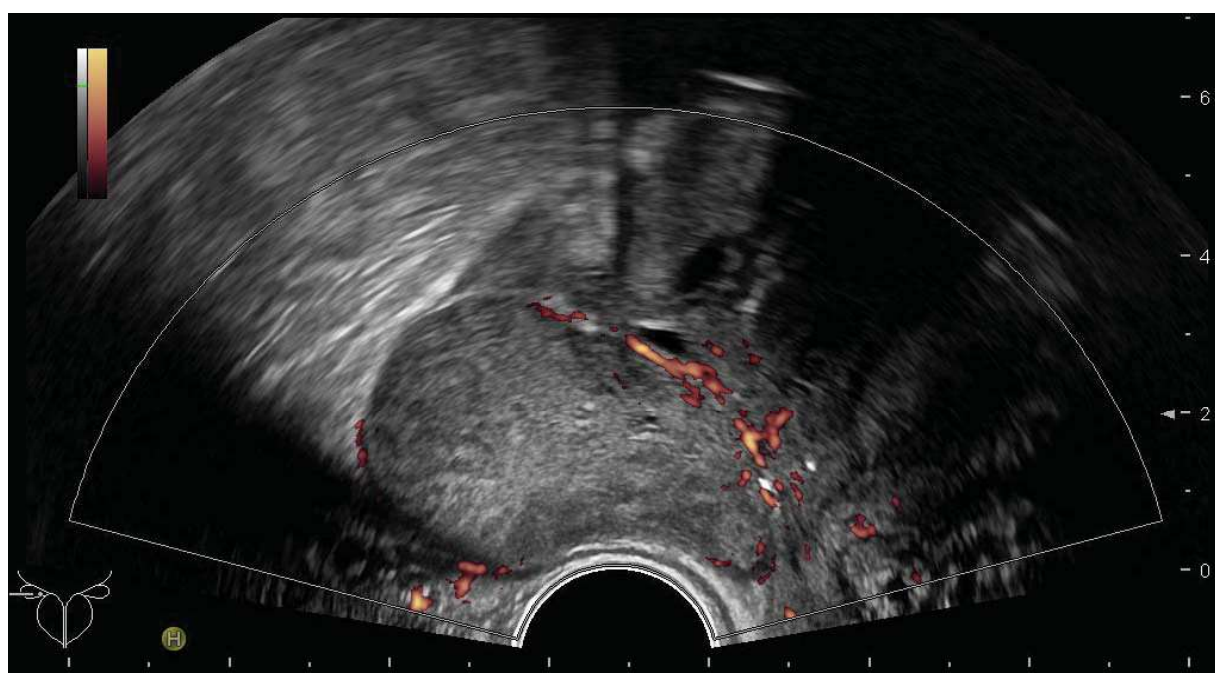
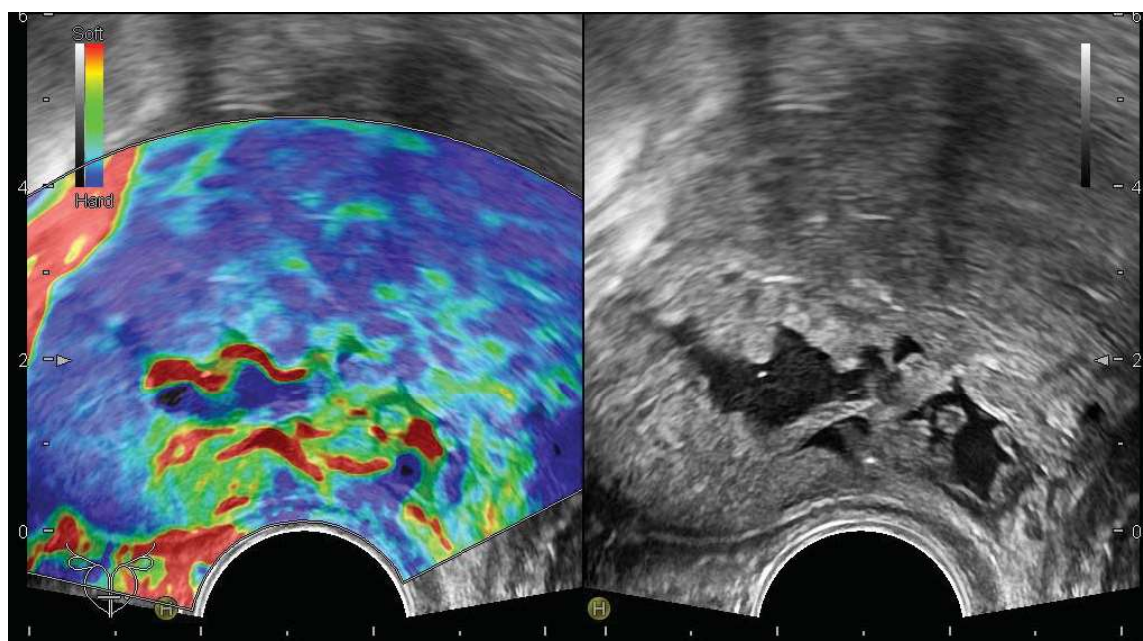


Рис. 3. Режим УЗ-ангиографии: образование характеризуется умеренным усилением васкуляризации в периферических отделах.

туры, размером до 5.7 x 4.8 см, со слабовыраженным гипоехогенным ободком по периферии. При исследовании в режиме УЗ-ангиографии определялось умеренное усиление васкуляризации в проекции объемного образования, преимущественно в периферических отделах (рис. 3). При исследовании в режиме компрессионной соноэластографии описываемое в В-режиме образование картировалось устойчиво плотным типом картирования; жидкостной компонент отображался прямым трех-

цветным сигналом, соответствующим жидкостному содержанию (рис. 4). Семенные пузырьки были доступны визуализации на небольшом протяжении, «подавлены» объемным образованием, четких эхографических признаков, указывающих на наличие их инвазии, не получено.

На основании данных ультразвукового исследования мы предположили наличие атипичной аденокарциномы предстательной железы (предположительно, комбинированного РПЖ - сочетания



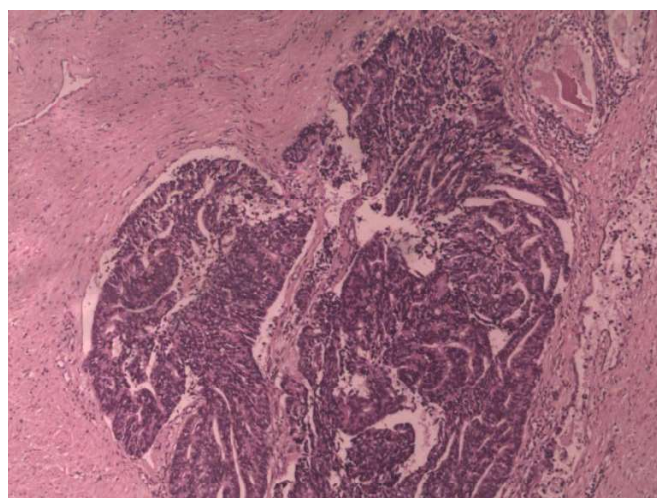
**Рис. 4. Режим соноэластографии: образование окрашивается плотным типом соноэластограммы; анэхогенный компонент отображается прямым трехцветным сигналом, соответствующим жидкостному содержанию.**

протокового и ацинарного рака либо аденокарциномы кистозного строения).

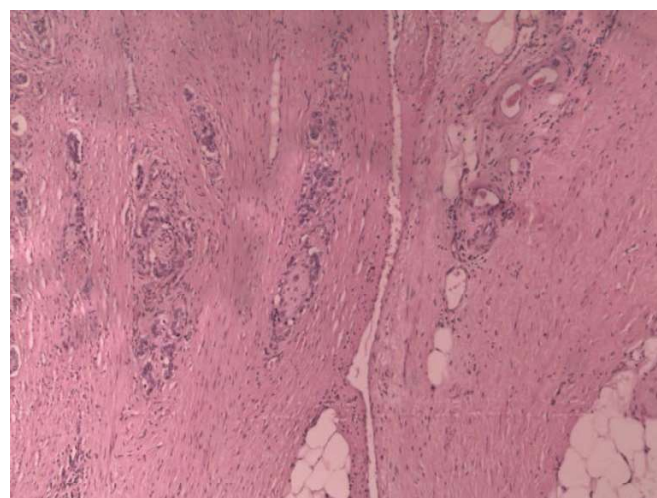
При МРТ с внутривенным контрастированием были получены следующие данные: МР-картина опухолевого роста периферической зоны предстательной железы с распространением за пределы капсулы и вовлечением семенных пузырьков, единичные гиперплазированные лимфоузлы малого таза. При остеосцинтиграфии очагов гиперфиксации радиофармацевтического препарата не определялось. После проведенных инструментальных методов исследования пациенту была выполнена мультифокальная биопсия предстательной железы и получено 20 фрагментов ткани.

Согласно последующему проспективному гистологическому заключению, во всех столбиках ткани предстательной железы выявлено разрастание аденокарциномы (протоковой аденокарциномы) с суммой 8 (4+4) баллов по Глисон, без признаков перинеуральной и сосудистой инвазии. Опухоль занимала от 10 до 80 % площади биоптатов.

В последующем пациенту была выполнена радикальная лапароскопическая простатэктомия. Интраоперационно отмечался выраженный инфильтративно-рубцовый перипроцесс в парапростатических тканях по задней и боковым поверхностям предстательной железы, в области апекса. При выделении простаты по задней поверхности ближе к апексу определялся участок протяженностью до 2 см, на котором отсутствовала дифференциация слоев, простата была интимно спаяна с передней стенкой прямой кишки. Данный участок был резецирован со вскрытием просвета кишки.



**Рис. 5. Протоковый рак. Типичные криброзные и папиллярные структуры. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .**



**Рис. 6. Перинеуральная инвазия опухоли. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ .**

В результате заключительного патоморфологического исследования макропрепарата предстательной железы и семенных пузырьков были получены следующие данные: на фоне стромально-железистой гиперплазии с очагами высокой ПИН в правой и левой доле были выявлены участки аденокарциномы протокового типа (рис. 5) 8 баллов по Глиссону (4+4) с периневральным ростом (рис. 6), без достоверных признаков сосудистой инвазии. Уретра, семенные пузырьки были интактны. В окружающей жировой клетчатке, шейке мочевого пузыря опухолевого роста не обнаружено. В исследованных лимфатических узлах слева и справа определялся очаговый гиалиноз стромы, гистиоцитоз синусов.

### Заключение

Относительно низкая встречаемость протоковой аденокарциномы и ее частое сочетание с ацинарной аденокарциномой значительно усложняют ее гистологическое распознавание. Протоковая аденокарцинома обычно представляет собой небольшую долю опухоли, состоящей в основном из ацинарной аденокарциномы, в связи с чем участки протоковой аденокарциномы могут быть легко пропущены при анализе столбиков ткани, полученных при биопсии предстательной железы (особенно, если биопсия выполняется не под контролем УЗИ). Принимая во внимание тот факт, что протоковая аденокарцинома является наиболее агрессивной формой аденокарцином предстательной железы, а также сложность как клинической, так и инструментальной диагностики данной формы РПЖ, считаем, что знание аспектов проявления, ультразвуковой картины этого заболевания, особенностей гистологического строения имеет первостепенное значение для своевременной диагностики и лечения этой формы РПЖ.

### Литература

1. Orihuela E., Green J.M. Ductal prostate cancer: contemporary management and outcomes. *Urol. Oncol.* 2008; 26(4): 368–371. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.05.028.
2. Bock B.J., Bostwick D.G. Does prostatic ductal adenocarcinoma exist? *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 781–785.
3. Bostwick D.G., Kindrachuk R.W., Rouse R.V. Prostatic adenocarcinoma with endometrioid features. Clinical, pathologic, and ultrastructural findings. *Am. J. Surg. Pathol.* 1985; 9: 595–609. doi: 10.1097/00000478-198508000-00004.
4. Christensen W.N., Steinberg G., Walsh P.C., Epstein J.I. Prostatic duct adenocarcinoma. Findings at radical prostatectomy. *Cancer.* 1991; 67: 2118–2124. doi: 10.1002/1097-0142(19910415)67:8<2118::aid-cncr2820670818>3.0.co;2-g.
5. Epstein J.I., Allsbrook W.C., Amin M.B., Egevad L.L. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Adv. Anat. Pathol.* 2006; 13: 57–59. doi: 10.1097/01.pap.0000202017.78917.18.
6. Meeks J.J., Zhao L.C., Cashy J., Kundu S. Incidence and outcomes of ductal carcinoma of the prostate in the USA: Analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *BJU Int.* 2012; 109: 831–834. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10520.x.
7. Melicow M.M., Pachter M.R. Endometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus). *Cancer.* 1967; 20(10): 1715–1722. doi.org/10.1002/1097-0142(196710)20:10<1715::AID-CNCR2820201022>3.0.CO;2-E.
8. Greene L.F., Farrow G.M., Ravits J.M., Tomera F.M. Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *J. Urol.* 1979; 121: 303–305. doi: 10.1016/s0022-5347(17)56763-4.
9. Epstein J.I., Woodruff J.M. Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer.* 1986; 57: 111–119. doi: 10.1002/1097-0142(19860101)57:1<111::aid-cncr2820570123>3.0.co;2-n.
10. Pickup M., Van der Kwast T.H. My approach to intraductal lesions of the prostate gland. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60: 856–865. doi: 10.1136/jcp.2006.043224.
11. Samarasinghe H., Duffy D., Yaxley J. et al. Any proportion of ductal adenocarcinoma in radical prostatectomy specimens predicts extraprostatic extension. *Hum. Pathol.* 2010; 41: 281–285. doi: 10.1016/j.humpath.2009.08.010.
12. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2009. p. 636.
13. Hertel J., Humphrey P. Ductal Adenocarcinoma of the Prostate. *J. Urol.* 2011; 186: 277–278. doi: 10.1016/j.juro.2011.04.031.
14. Seipel A.H., Wiklund F., Wiklund N.P., Egevad L. Histopathological features of ductal adenocarcinoma of the prostate in 1,051 radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch.* 2013; 462: 429–436. doi:10.1007/s00428-013-1385-5.
15. Herawi M., Epstein J.I. Immunohistochemical antibody cocktail staining (p63/HMWCK/AMACR) of ductal adenocarcinoma and Gleason pattern 4 cribriform and noncribriform acinar adenocarcinomas of the prostate. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31: 889–894. doi: 10.1097/01.pas.0000213447.16526.7f.
16. Tavora F., Epstein J.I. High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia like Ductal Adenocarcinoma of the Prostate: A Clinicopathologic Study of 28 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32. doi: 10.1097/PAS.0b013e318160edaf.
17. Baig F.A., Hamid A., Mirza T., Syed S. Ductal and acinar adenocarcinoma of prostate: morphological and immunohistochemical characterization. *Oman. Med. J.* 2015; 30(3): 162–166. doi: 10.5001/omj.2015.36.
18. Morgan T.M., Welty C.J., Vakar-Lopez F., Lin D.W., Wright J.L. Ductal adenocarcinoma of the prostate: Increased mortality risk and decreased serum prostate specific antigen. *J. Urol.* 2010; 184: 2303–2307. doi: 10.1016/j.juro.2010.08.017.
19. Schieda N., Coffey N., Gulavita P., Al-Dandan O., Shabana W., Flood T.A. Prostatic ductal adenocarcinoma: an aggressive tumor variant unrecognized on T2 weighted magnetic resonance imaging (MRI). *Eur. Radiol.* 2014; 24: 1349–1356. doi: 10.1007/s00330-014-3150-9.
20. Humphrey P.A. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology.* 2012; 60: 59–74. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x.
21. Бирюков В.А., Горбань Н.А., Карякин О.Б., Неледов Д.В., Каприн А.Д. Протоковый рак предстательной железы. Онкоурология. 2016; №1(12): 74–78. [Birukov V.A., Gorban N.A., Karyakin O.B., Neledov D.V., Kaprin A.D. Ductal prostate carcinoma. *Oncourology.* 2016; 1(12): 74–78. In Russian]. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-74-80.