

# 第五版 WHO《泌尿和男性生殖系统肿瘤分类》中前列腺肿瘤主要变化解读

周露婷,杨晓群,王朝夫

关键词:前列腺肿瘤;WHO 分类;解读

中图分类号:R 737.25 文献标志码:A

文章编号:1001-7399(2024)04-0337-05

doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2024.04.001

2022 年出版的第五版 WHO《泌尿和男性生殖系统肿瘤分类》较第四版内容上出现了一些变化,包括更新了一些诊断术语、流行病学、发病机制、组织病理学、分子病理学以及预后评估等。其中,有关前列腺肿瘤的内容也有较多的更新,与第五版 WHO 其他系统肿瘤分类保持一致,前列腺肿瘤在诊断术语上,使用“亚型”的命名替代“变型”;将淋巴造血系统肿瘤、神经内分泌肿瘤、间叶源性肿瘤、黑色素细胞肿瘤及转移性肿瘤作为独立的章节阐述;鉴于治疗相关的神经内分泌前列腺癌(treatment-related neuroendocrine prostatic carcinomas, t-NEPCs)和特有的间叶源性肿瘤在生物学和临床上的独特特征,仍放在前列腺章节内单独阐述;将前列腺和前列腺尿道的尿路上皮癌归入尿路上皮肿瘤章节进行阐述;对前列腺导管内癌(intraductal carcinoma of the prostate, IDC-P)及腺泡腺癌进行了内容更新,增加了“不典型导管内增生(atypical intraductal proliferation, AIP)”诊断术语。本文就第五版 WHO《泌尿和男性生殖系统肿瘤分类》中前列腺肿瘤的一些主要变化内容进行解读。

第五版 WHO 分类中前列腺肿瘤部分更新了前列腺癌病因学、发病机制和分子病理学认识的最新进展,改进了前列腺癌的分类、分级和预测预后,增加了每种肿瘤类型“基本的和理想的诊断标准”。第五版前列腺肿瘤分类章节中仅保留了前列腺原发的腺上皮肿瘤、鳞状上皮肿瘤和前列腺特异性间质肿瘤;重新将前列腺腺癌归类到腺上皮肿瘤中;删除了筛状亚型高级别上皮内瘤变;将前列腺上皮内瘤变(prostatic intraepithelial neoplasia, PIN)样癌不再独立分类,而是作为腺泡腺癌的亚型;新增了治疗相关神经内分泌癌;将前列腺基底细胞癌更名为前列腺腺样囊性(基底细胞)癌。第五版 WHO 前列腺肿瘤分类及 ICD-O 编码见表 1。

表 1 前列腺肿瘤分类及 ICD-O 编码

| 前列腺上皮源性肿瘤       | ICD-O 编码 |
|-----------------|----------|
| 前列腺腺体肿瘤         |          |
| 前列腺囊腺瘤          | 8440/0   |
| 前列腺高级别上皮内瘤变     | 8148/2   |
| 前列腺导管内癌         | 8500/2   |
| 前列腺腺泡腺癌         | 8140/3   |
| 前列腺导管腺癌         | 8500/3   |
| 治疗相关的前列腺神经内分泌癌  | 8574/3   |
| 前列腺鳞状肿瘤         |          |
| 前列腺腺鳞癌          | 8560/3   |
| 前列腺鳞状细胞癌        | 8070/3   |
| 前列腺腺样囊性(基底细胞)癌  | 8147/3   |
| 前列腺特有的间叶源性肿瘤    |          |
| 前列腺间质肿瘤         |          |
| 恶性潜能不确定的前列腺间质肿瘤 | 8935/1   |
| 前列腺间质肉瘤         | 8935/3   |

## 1 PIN

第五版 WHO 分类中取消了前列腺低级别上皮内瘤变作为独立的疾病体,这是因为前列腺低级别上皮内瘤变在形态上很难与增生的良性腺体区分,并且可重复性较差,因此 PIN 特指前列腺高级别上皮内瘤变(high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, HGPIN)<sup>[1]</sup>。

第四版 WHO 分类中 HGPIN 的主要类型包括四种:簇状型、微乳头型、筛状型和平坦型。第五版 WHO 分类中取消了筛状型,仅包括三种组织学结构,即簇状型、微乳头型和平坦型,因为越来越多的研究证明筛状型 HGPIN 属于 IDC-P 边缘的导管内增生或 IDC-P。组织学上可见显著的核仁是诊断 HGPIN 的必要条件<sup>[2]</sup>,HGPIN 缺乏坏死、核多形性及活跃的核分裂象,可与 IDC-P 鉴别(图 1)。HGPIN 除了常见的簇状型、微乳头型和平坦型,第五版 WHO 分类还提到一些少见的组织学结构,包括小细胞型、空泡状(印戒细胞样)、泡沫样型、黏液型和内翻样(靴钉样)型。在分子改变上,HGPIN 与前列腺癌具有相似的基因改变,包括关键端粒酶的缩短,约 50% 的 HGPIN 具有 MYC 基因扩增,20%~30% 的 HGPIN 具有 TMPRSS2-ERG 基因融合,23% 的 HGPIN 具有肿瘤抑制基因 PTEN 的缺失。HGPIN 其他的分子遗传学改变包括:6 号和 8 号染色体的杂合性缺失及 7、8、10、12 号染色体的获得改变。第五版 WHO 分类新增 HGPIN“基本的和理想的诊断标准”,其基本的诊断标准:正常大小或扩大的

接受日期:2024-03-19

基金项目:国家自然科学基金(82002667)

作者单位:上海交通大学医学院附属瑞金医院病理科,上海 200025

作者简介:周露婷,女,副主任医师。E-mail: zhouluting@163.com

王朝夫,男,主任医师,教授,通讯作者。E-mail: wangchaofu@126.com

前列腺腺体中具有拥挤的、多层的分泌细胞,细胞增大,染色质加深,细胞核有时多形,具有显著的核仁,基底细胞存在但有时不连续。

第五版 WHO 分类新增了“AIP”诊断术语,AIP 涵盖了一系列导管内增生性病变,指在组织学和(或)细胞学上比 HGPIN 更复杂,但未达到导管内癌诊断标准的导管内上皮增生性病变<sup>[1]</sup>。以往诊断为筛状型的高级别上皮内瘤变在第五版 WHO 分类中建议归入 AIP(图 2)。

2 IDC-P

第四版 WHO 分类中首次将 IDC-P 作为一种独立的组织学亚型,诊断标准:在具有基底细胞的大导管或腺泡内,出现以下任意模式:(1)实性结构或致密筛状结构;(2)疏松筛状或微乳头状结构伴明显核异型性(细胞核达正常前列腺上皮细胞核的 6 倍)或伴有粉刺状坏死。第五版分类对 IDC-P 的定义进行了更新,明确了其“基本的和理想的诊断标准”,其基本的诊断标准:具有基底细胞的腺泡-导管系统

内上皮肿瘤性增生,表现为致密的实性、筛状结构和(或)粉刺状坏死,或疏松筛状结构及微乳头结构伴有细胞核异型;理想的诊断标准:免疫组化标记显示至少部分基底细胞的存在(图 3)。第五版 WHO 分类中 IDC-P 被认为可能代表两种不同的疾病体,第一:大多数 IDC-P 被认为是前列腺癌进展的晚期事件,是由浸润性前列腺癌播散到前列腺导管/腺泡导致的,并不是由 HGPIN 进展而来;第二:少数 IDC-P 是由 HGPIN 进展而来,可能代表原位癌,其组织学和(或)细胞学异型性比 HGPIN 高很多。在分子改变上,ERG 基因融合、PTEN 基因组改变和 PTEN 蛋白表达缺失可能有助于 IDC-P 的诊断,双等位基因 BRCA2 丢失与 IDC-P 的发生显著相关<sup>[3]</sup>。

IDC-P 不适用于 Gleason 分级,形态学常与腺泡腺癌难以鉴别,需通过免疫组化标记显示基底细胞的存在。IDC-P 的诊断具有重要预后意义,其与更高级别、更多肿瘤量(瘤荷)、前列腺外蔓延、精囊浸润和盆腔淋巴结转移的可能性相关,还与根治性前列腺切除术复发、无进展生存期和癌症

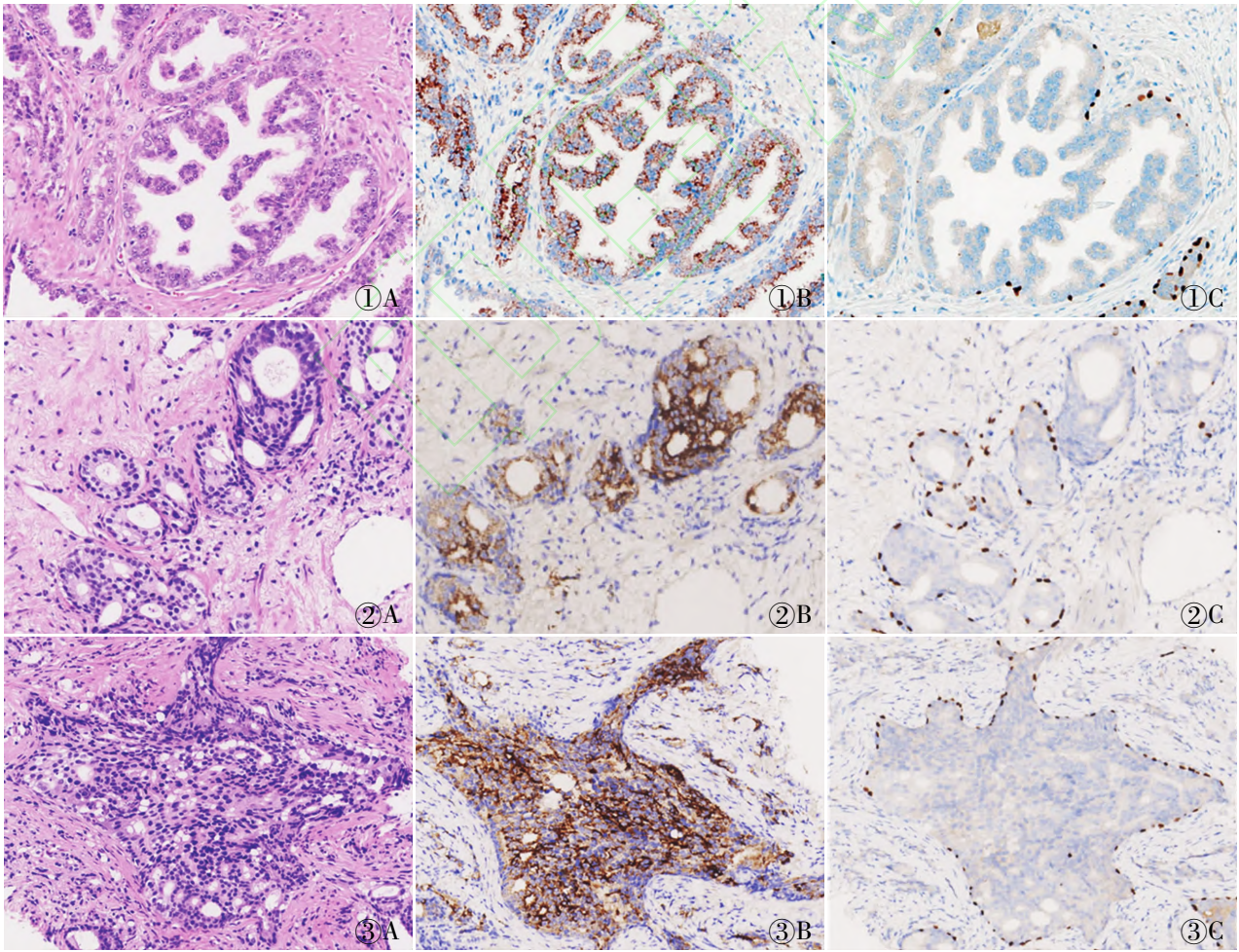


图 1 前列腺高级别上皮内瘤变:A. 伴有簇状和微乳头状结构的前列腺高级别上皮内瘤变 HE 形态,瘤细胞细胞核增大,可见明显核仁;B. 高级别上皮内瘤变细胞弥漫表达 P504S,EnVision 法;C. p63 阳性示基底细胞存在,EnVision 法 图 2 不典型导管内增生:A. 不典型导管内增生 HE 形态,腺体呈筛状结构,细胞异型性未达到导管内癌诊断标准;B. 不典型导管内增生细胞弥漫表达 P504S,EnVision 法;C. p63 阳性示基底细胞存在,EnVision 法 图 3 前列腺导管内癌:A. 前列腺导管内癌 HE 形态,肿瘤细胞呈致密筛状结构,腺体细胞占比>腺腔面积(>50%);B. 肿瘤细胞弥漫表达 P504S,EnVision 法;C. p63 阳性示基底细胞存在,EnVision 法

特异性病死率密切相关<sup>[4]</sup>。

3 前列腺腺泡腺癌

前列腺腺泡腺癌的诊断基于组织学结构和细胞学特征，主要诊断标准包括浸润性生长模式、缺乏基底细胞、核异型性。次要标准包括细胞质嗜双色、细胞核深染、管腔内有不定形的嗜酸性物质、管腔内结晶体、蓝色黏液分泌物和腺泡周围收缩间隙等。当前列腺内出现小腺泡需考虑 6 种可能性：(1)切面原因；(2)单纯性萎缩；(3)萎缩后增生；(4)部分性萎缩；(5)腺病；(6)肿瘤。支持前列腺腺泡腺癌的形态学线索主要包括以下方面：在组织学结构上，小腺体出现在较大的良性腺体之间，密集的腺体明显与周围良性腺体不同，肾小球样小体，神经侵犯；在细胞学上，细胞核增大，核仁明显（低倍镜下可见核仁）或胞质嗜碱性；在间质方面，出现淡蓝色黏液、不定型分泌物及类结晶体等均支持前列腺腺泡腺癌的诊断。

第五版 WHO 分类中前列腺腺泡腺癌分为几种特殊的组织学“模式”及亚型，包括萎缩型、泡沫状腺体型、微囊型、假增生型和黏液（胶样）型，由于这些组织学“模式”特征类似良性，易被误诊为良性病变；“亚型”包括印戒细胞样腺癌、肉瘤样癌、多形性巨细胞腺癌、PIN 样癌。其中，在第五版 WHO 中，PIN 样癌被归为前列腺腺泡腺癌的亚型，不再被认为是前列腺导管癌的一种亚型（表 2）。

萎缩型腺癌表现为肿瘤细胞较小，类似于良性萎缩。约 16% 的根治性前列腺切除术标本中可见萎缩型腺癌，常与典型的腺泡腺癌混合。30% 的萎缩型腺癌 P504S 免疫组化染色呈阴性，因此需结合组织学非典型结构、细胞核特征以及

表 2 第五版与第四版 WHO 分类中前列腺腺泡腺癌组织学比较

| 第四版 WHO 分类 | 第五版 WHO 分类 |
|------------|------------|
| 组织学“变型”    | 特殊组织学“模式”  |
| 萎缩型        | 萎缩型        |
| 假增生型       | 假增生型       |
| 微囊型        | 微囊型        |
| 泡沫状腺体型     | 泡沫状腺体型     |
| 黏液（胶样）型    | 黏液（胶样）型    |
|            | 亚型         |
| 印戒细胞样型     | 印戒细胞样腺癌    |
| 肉瘤样型       | 肉瘤样癌       |
| 多形性巨细胞型    | 多形性巨细胞腺癌   |
|            | 前列腺上皮内瘤变样癌 |

免疫组化标记基底细胞缺失综合判断，从而防止漏诊。萎缩型腺癌通常由具有浸润模式的单个独立腺体组成，Gleason 分级为 3 级。部分萎缩型腺癌 p63 表达异常<sup>[5]</sup>，p63 阳性无明确的预后意义。黏液（胶样）型腺癌定义为原发性前列腺腺泡腺癌，且≥25% 的肿瘤由腔外黏液腺体组成（图 4），因此只能在根治性前列腺切除标本中诊断。当腔外黏液成分在病变中占比 <25% 时，诊断为具有黏液特征的前列腺腺泡腺癌。大多数黏液型腺癌和具有黏液性特征的前列腺腺泡腺癌无 PTEN 缺失。微囊型腺癌以肿瘤性腺泡扩张为特征，平均为典型腺泡腺癌腺泡大小的 10 倍（图 5），微囊性腺癌通常与典型的腺泡腺癌混合在一起，形态学类似于良性囊性萎缩，易漏诊。

印戒细胞样腺癌的诊断标准为：≥25% 的肿瘤细胞具有印戒细胞样的特点。单纯的印戒细胞样腺癌罕见，常与其他类型相混合。尽管任何 Gleason 分级的腺泡腺癌肿

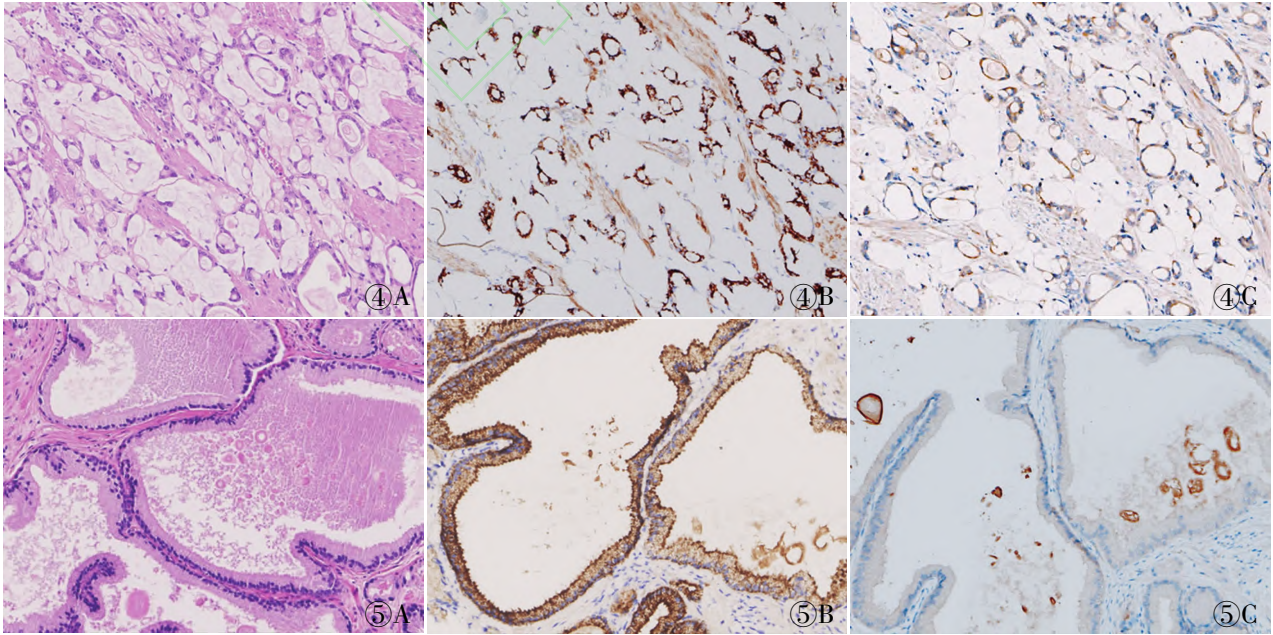


图 4 黏液型前列腺腺泡腺癌：A. 肿瘤具有大量的细胞外黏液；B. 肿瘤细胞 P504S 弥漫阳性，EnVision 法；C. p63 阴性示基底细胞缺失，EnVision 法 图 5 微囊型前列腺腺泡腺癌：A. 肿瘤具有扩张的肿瘤性腺泡；B. 肿瘤细胞 P504S 弥漫阳性，EnVision 法；C. p63 阴性示基底细胞缺失，EnVision 法

瘤细胞都可能有胞质内空泡,但胞质内空泡常存在于高 Gleason 分级腺癌,提示预后不良<sup>[6]</sup>。PIN 样癌是腺泡腺癌的一个的组织学亚型,该亚型不常见,其组织学特点是大而散在的腺体,具有扁平或簇状结构,每个腺体看起来像 HGPIN,但腺体拥挤程度远超出 HGPIN,腺体通常衬有假复层上皮,细胞核深染呈柱状,类似于导管腺癌,部分腺体细胞呈立方状,核圆形,类似于腺泡腺癌。PIN 样癌可以通过拥挤的腺体和缺乏基底细胞与 HGPIN 鉴别,而与导管腺癌的区别在于 PIN 样癌无纤维血管轴心、无筛状、乳头状或实性结构和坏死等。PIN 样癌 Gleason 评分为 3 + 3 = 6 分,预后较好。有研究发现 PIN 样癌中具有 RAF/RAS 通路的频繁激活突变,这与腺泡腺癌和导管腺癌的分子特征不同,显示了其独特的分子特征<sup>[7]</sup>。前列腺肉瘤样癌和多形性巨细胞腺癌较为罕见,患者预后较差。

Gleason 分级系统是前列腺癌分级的基础,在过去 50 年里,其历经多次修改,最初于 2005 年国际泌尿病理学会 (ISUP) 对前列腺癌 Gleason 分级达成共识,随后于 2014、2017 年对一些问题进行讨论和修改,形成新的共识,Gleason 分级系统被认为是评价肿瘤复发、转移和病死率的独立预测因素。

#### 4 前列腺导管腺癌

前列腺导管腺癌由乳头状结构和(或)有复杂筛状腺体组成,最常位于外周区,也可位于移行区,尤其是前列腺尿道周围(包括前列腺前部)<sup>[8]</sup>。在组织学上,前列腺导管腺癌具有乳头状结构(有纤维血管轴心)、复杂筛状结构,间质促结缔组织增生。在细胞形态上,导管腺癌肿瘤细胞表现为假复层高柱状细胞,胞质丰富,嗜双色,细胞核拉长,核仁大而明显,核分裂象较多。第五版 WHO 保留了前列腺导管腺癌作为独立的前列腺癌亚型,尚需进一步的研究数据来支持其为腺泡细胞癌亚型的观点。前列腺导管腺癌只有在行前列腺癌根治术后才能作出诊断,且样本中含有至少 50% 的导管腺癌成分。在穿刺活检标本中,建议使用“具有导管特征的腺癌”一词。导管腺癌有沿前列腺导管扩散的倾向,因此约 90% 的导管腺癌病例中存在导管内癌<sup>[9]</sup>。在根治性前列腺切除术标本中,导管腺癌通常肿瘤瘤体较大,易发生前列腺外延伸及精囊浸润。前列腺导管腺癌倾向于转移到肺、肝脏或其他不常见部位,如大脑、皮肤、阴茎或睾丸等部位,且其肿瘤细胞特征如高柱状肿瘤细胞形态和乳头状结构,通常保留在转移部位的肿瘤组织中,在诊断中具有提示作用。

#### 5 t-NEPCs

第五版 WHO 分类将治疗后的前列腺癌具有完全(或部分)神经内分泌分化时,称为 t-NEPCs。大多数前列腺腺癌均显示一定程度的神经内分泌分化,由于神经内分泌分化与预后或治疗无关,因此在第五版 WHO 分类中不建议常规行神经内分泌标记的免疫组化染色。

当前列腺癌伴有潘氏细胞样神经内分泌分化时诊断为

“前列腺腺癌伴潘氏细胞样神经内分泌分化”,潘氏细胞样细胞具有相对较小的细胞核,缺乏突出的核仁,具有典型的嗜酸性细胞质颗粒。免疫表型显示具有神经内分泌分化,具有潘氏细胞样分化的单细胞浸润模式不应提高 Gleason 评分,其预后较好。原发性和治疗后的单细胞神经内分泌癌和大细胞神经内分泌癌常与典型的前列腺腺癌混合,通常陡然的过渡,约 50% 含有单细胞神经内分泌癌成分的肿瘤是含有前列腺腺癌成分的混合性神经内分泌癌,在 Gleason 分级时不考虑单细胞神经内分泌癌成分,但总体上此类肿瘤的 Gleason 评分  $\geq 8$ <sup>[10]</sup>。单细胞神经内分泌癌成分在大多数病例中显示 p53 细胞核染色,约 1/2 病例中 TTF-1 呈阳性,部分病例 AR 阳性,PSA 和 PAP 在小细胞神经内分泌癌成分中通常呈阴性。

t-NEPCs 需与前列腺高分化神经内分泌肿瘤、前列腺小细胞癌和前列腺大细胞神经内分泌癌鉴别<sup>[11]</sup>。第五版 WHO 将前列腺高分化神经内分泌肿瘤、大细胞神经内分泌癌和小细胞神经内分泌癌归入单独的泌尿系统神经内分泌肿瘤章节<sup>[12]</sup>。前列腺高分化神经内分泌肿瘤免疫组化表达神经内分泌标志物,不表达 PSA、AR 和 NKX3.1。前列腺小细胞癌至少表达 3 个常用的神经内分泌标志物,部分病例表达 PSA、NKX3.1 和 AR。t-NEPCs 基本的诊断标准:伴有神经内分泌分化的前列腺癌,单纯的或混合有高级别腺癌,免疫组化染色神经内分泌标志物(CgA、Syn)阳性,具有抗雄激素治疗史。t-NEPCs 预后较差,发生 t-NEPCs 转化的患者中位生存时间仅 7 个月<sup>[13]</sup>。

#### 6 前列腺腺样囊性(基底细胞)癌

第五版 WHO 分类将前列腺基底细胞癌重新命名为前列腺腺样囊性(基底细胞)癌,从而避免在名称上与皮肤基底细胞癌混淆。前列腺腺样囊性(基底细胞)癌是来源于前列腺基底细胞的恶性上皮源性肿瘤,17% ~ 47% 的前列腺腺样囊性(基底细胞)癌有 MYB-NFIB 基因融合。

前列腺腺样囊性(基底细胞)癌发病年龄 42 ~ 93 岁,患者常出现尿道梗阻症状,血清 PSA 水平正常,少数合并前列腺腺泡腺癌患者血清 PSA 水平升高,多数病例表现为不同比例的腺样囊状/筛状结构伴浓缩的分泌物及基底样巢状结构。间质为促结缔组织增生性间质。在组织上,前列腺腺样囊性(基底细胞)癌与旺炽性基底细胞增生主要从 5 个方面鉴别:(1)细胞结构异型性;(2)浸润模式为间质内浸润、正常前列腺腺泡间浸润;(3)神经侵犯;(4)肿瘤坏死(少数病例出现);(5)前列腺外蔓延。在免疫表型上,前列腺腺样囊性(基底细胞)癌肿瘤细胞 BCL2 弥漫阳性、Ki67 增殖指数升高,可与旺炽性基底细胞增生鉴别。此外,前列腺腺样囊性(基底细胞)癌需与尿路上皮癌、高级别腺泡腺癌、神经内分泌癌鉴别,应与来自其他原发部位(包括尿道球腺)的转移性腺样囊性癌鉴别。前列腺腺样囊性(基底细胞)癌是一种需行消融治疗的潜在侵袭性肿瘤,根治性前列腺癌切除术后,44% ~ 71% 的患者具有前列腺外延伸<sup>[14]</sup>。14% ~ 29% 的患

者发生远处转移,约 1/2 患者死亡。

## 7 前列腺特异性间质肿瘤

第五版 WHO 前列腺特异性间质肿瘤的分类与第四版相似,包括恶性潜能未定的间质肿瘤和间质肉瘤。恶性潜能未定的间质肿瘤具有五种组织学亚型:(1)退变的不典型细胞型,即良性的前列腺腺体周围具有丰富的间质细胞及散在的少量退变的不典型细胞;(2)富于温和的梭形细胞型,即良性的前列腺腺体周围丰富的嗜酸性胞质的间质细胞;(3)叶状结构型,即间质细胞分布在裂隙样结构间,裂隙样结构表面被覆前列腺上皮细胞;(4)黏液样型,即富于黏液样间质,其中有形态温和的间质细胞,无前列腺腺体混杂;(5)上皮样间质型<sup>[15]</sup>。五种组织学亚型中,只有黏液样型没有前列腺腺体的混杂,其他四种亚型均有腺体的混杂,所以当前列腺间质增生有腺体混杂时需考虑恶性潜能不能确定的间质肿瘤或间质肉瘤。上皮样间质型是第五版 WHO 分类新增的组织学亚型,表现为良性前列腺腺体周围具有圆形细胞核的间质细胞,该亚型易误诊为良性的前列腺增生。良性前列腺间质增生诊断要点:(1)梭形细胞增生,细胞形态温和;(2)可为弥漫性增生,亦可为膨胀性结节,或以弥漫为主伴有少量结节形成;(3)富于薄壁血管(管壁呈同心圆样排列);(4)良性前列腺间质增生病变内常无前列腺腺体混杂;(5)可伴有慢性炎细胞浸润。

前列腺间质肉瘤是来源于前列腺特异性间质的恶性肿瘤,前列腺间质肉瘤患者平均发病年龄 51.5 岁,约 50% 患者年龄小于 50 岁,其基本的诊断标准:弥漫性间质生长,细胞增多,细胞异型性,核分裂象增多,可见坏死,并排除肉瘤样前列腺癌及其他类型肉瘤;理想的诊断标准:肿瘤细胞表达 CD34 和 PR。前列腺间质肉瘤具有侵袭性生物学行为,可转移至肺及骨等部位。前列腺间质肉瘤分级目前尚无统一标准,建议基于细胞异型程度、核分裂象及凝固性坏死进行分级<sup>[16-17]</sup>。

本文总结了第五版 WHO《泌尿和男性生殖系统肿瘤分类》中前列腺肿瘤的主要变化及更新内容,主要包括 PIN 样癌归类为腺泡腺癌;将治疗后的前列腺癌具有完全(或部分)神经内分泌分化时,称为 t-NEPCs;将前列腺基底细胞癌重新命名为前列腺腺样囊性(基底细胞)癌;取消了前列腺低级别上皮内瘤变,新增了 AIP 诊断术语。广大病理医师应熟悉并掌握第五版 WHO 分类的主要变化内容,有助于病理诊断更加准确、规范。

## 参考文献:

[1] Netto G J, Amin M B, Berney D M, *et al.* The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs-Part B: prostate and urinary tract tumors[J]. *Eur Urol*, 2022,82(5):469-482.

[2] Voltaggio L, Mathews A C, Bishop J A, *et al.* Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: a review by organ system[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(5):408-436.

[3] Lozano R, Salles D C, Sandhu S, *et al.* Association between BRCA2 alterations and intraductal and cribriform histologies in prostate cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2021,147:74-83.

[4] Watts K, Li J B, Galluzzi C M, *et al.* Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study[J]. *Histopathology*, 2013,63(4):574-579.

[5] Tan H L, Haffner M C, Esopi D M, *et al.* Prostate adenocarcinomas aberrantly expressing p63 are molecularly distinct from usual-type prostatic adenocarcinomas[J]. *Mod Pathol*, 2015,28(3):446-456.

[6] Bronkema C, Arora S, Sood A, *et al.* Rare histological variants of prostate adenocarcinoma: a national cancer database analysis[J]. *J Urol*, 2020,204(2):260-266.

[7] Kaur H B, Salles D C, Paulk A, *et al.* PIN-like ductal carcinoma of the prostate has frequent activating RAS/RAF mutations[J]. *Histopathology*, 2021,78(2):327-333.

[8] Iakymenko O A, 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.

[9] Ro J Y, Ayala A G, Wishnow K I, *et al.* Prostatic duct adenocarcinoma with endometrioid features: immunohistochemical and electron microscopic study[J]. *Semin Diagn Pathol*, 1988,5(3):301-311.

[10] Wang W, Epstein J I. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008,32(1):65-71.

[11] 赵明,周敏,黄教梯,等.伴有神经内分泌分化前列腺癌分类的进展[J]. *中华病理学杂志*, 2023,52(12):1193-1196.

[12] 陈锐,周桥.第5版WHO前列腺肿瘤分类解读[J]. *中华病理学杂志*, 2023,52(4):321-327.

[13] Wang H T, Yao Y H, Li B G, *et al.* Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a systematic review and pooled analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2014,32(30):3383-3390.

[14] Ali T Z, Epstein J I. Basal cell carcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 29 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007,31(5):697-705.

[15] Sadimin E T, Epstein J I. Round cell pattern of prostatic stromal tumor of uncertain malignant potential: a subtle newly recognized variant[J]. *Hum Pathol*, 2016,52:68-73.

[16] Gaudin P B, Rosai J, Epstein J I. Sarcomas and related proliferative lesions of specialized prostatic stroma: a clinicopathologic study of 22 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 1998,22(2):148-162.

[17] Herawi M, Epstein J I. Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006,30(6):694-704.