

# VARIANTES HISTOLÓGICAS DO ADENOCARCINOMA ACINAR DE PRÓSTATA

*Data de submissão: 08/10/2024*

*Data de aceite: 01/11/2024*

### **Laura Dickel Saraiva**

Laboratório de Bioquímica Celular  
Departamento de Bioquímica / ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/0867309108399717>

### **Léder Leal Xavier**

Laboratório de Biologia Celular e Tecidual  
Escola de Ciências da Saúde e da Vida  
Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul (PUCRS)  
Porto Alegre-Rio Grande do Sul  
<https://lattes.cnpq.br/0516950924338641>

### **Fábio Klamt**

Laboratório de Bioquímica Celular  
Departamento de Bioquímica / ICBS  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul (UFRGS)  
Porto Alegre – Rio Grande do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/3256932358053453>

**RESUMO:** O câncer de próstata é uma doença de grande importância para a saúde pública, de alta incidência e prognóstico variável. O tipo mais comum de câncer de próstata é o adenocarcinoma acinar, que representa aproximadamente 90%

dos casos. Contudo, a sua apresentação histológica é variável, podendo apresentar características de lesões benignas, outros tipos de tumores ou estruturas adjacentes à próstata, dificultando assim o diagnóstico da doença. As variantes histológicas também podem apresentar diferenças prognósticas significativas e de resistência à certos tratamentos, configurando achados diagnósticos importantíssimos para a tomada de decisão terapêutica. É de suma importância que o patologista esteja atento a variações histológicas na próstata para garantir a assertividade no diagnóstico, e, baseando-se nos achados presentes no tecido e reconhecendo seu significado clínico, auxilie na melhor escolha de para o tratamento de cada paciente. Neste capítulo, abordamos e discutimos as características principais de algumas das variantes do adenocarcinoma acinar de próstata, algumas ferramentas úteis para identificá-las e seu significado prognóstico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de Próstata, Variantes Histológicas, Histopatologia da Próstata, Carcinoma de Próstata.

## PROSTATE ACINAR ADENOCARCINOMA HISTOLOGICAL VARIANTS

**ABSTRACT:** Prostate cancer is a disease of great importance for public health, with a high incidence and variable prognosis. The most common type of prostate cancer is acinar adenocarcinoma, which represents approximately 90% of cases. However, its histological presentation is variable and may show characteristics of benign lesions, other types of tumors or structures adjacent to the prostate, thus making the diagnosis of the disease difficult. Histological variants can also present significant prognostic differences and resistance to certain treatments, configuring extremely important diagnostic findings for therapeutic decision-making. It is extremely important that the pathologist is attentive to histological variations in the prostate to ensure assertiveness in the diagnosis, and, based on the findings present in the tissue and recognizing their clinical significance, assist in the best choice of treatment for each patient. In this chapter, we address and discuss the main characteristics of some of the variants of prostate acinar adenocarcinoma, some useful tools to identify them and their prognostic significance.

**KEYWORDS:** Prostate Cancer, Histological Variants, Prostate Histopathology, Prostate Carcinoma.

### 1 | INTRODUÇÃO

Aproximadamente 90% dos cânceres de próstata são classificados como adenocarcinomas acinares (SINGH *et al*, 2020), uma condição de prognóstico variável muito comum em homens acima dos 60 anos (RAWLA 2019). O adenocarcinoma se caracteriza pela replicação descontrolada e invasiva das células secretoras acinares, que assumem características peculiares com a progressão da patologia por conta do acúmulo de mutações em seu genoma, desenvolvendo padrões histológicos distintos (HUMPHREY, 2007). A suspeita diagnóstica de câncer de próstata é levantada principalmente quando os níveis séricos do antígeno específico de próstata (PSA) se encontram aumentados, quando o exame de toque retal e a biópsia de agulha devem ser realizados (MERRIEL *et al*, 2018). O diagnóstico é feito com base nas características histológicas encontradas na biópsia de agulha, quando características como a citoarquitetura dos ácinos, tamanho e forma dos núcleos, e presença de células basais são avaliadas, configurando as características diagnósticas para o câncer de próstata (HUMPHREY, 2007).

Em condições normais, os ácinos prostáticos contam com células secretoras colunares ou cúbicas luminares de núcleo inconspícuo, contornando um lúmen de contorno ondulado. Essas células são delimitadas marginalmente por uma camada de células basais intercaladas por escassas células neuroendócrinas. Os ácinos estão em meio a um estroma fibromuscular, contando com fibroblastos, células musculares lisas, vasos e nervos (MCNEAL, 1988). Com o desenvolvimento da doença, as células secretoras passam a adotar caráter proliferativo e perder suas características morfológicas típicas, desenvolvendo marcantes atipias nucleares, e formando ácinos de caráter infiltrativo e ocupando uma maior parte do tecido prostático devido a alta taxa mitótica (HUMPHREY,

2007) (Fig. 1).

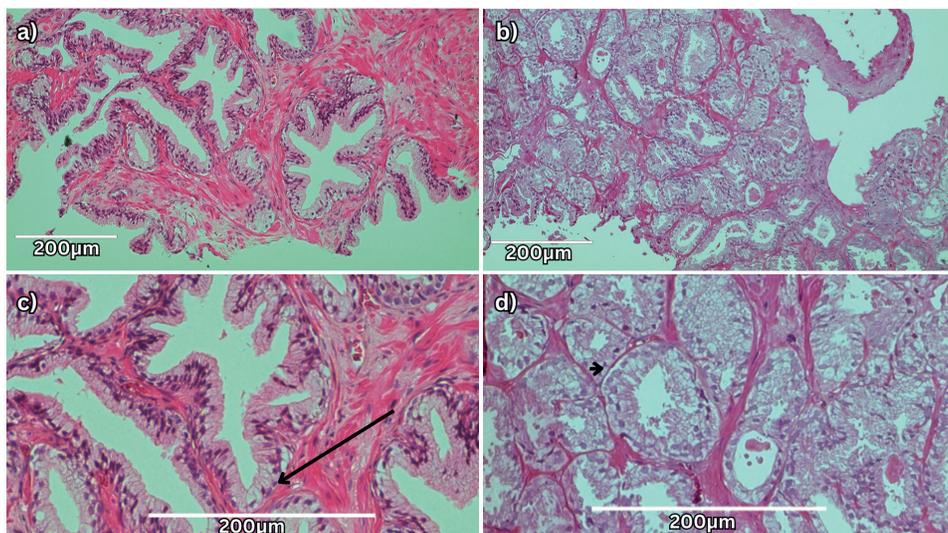


Figura 1. Diferenças histológicas entre o adenocarcinoma de próstata e ácinos normais . (a) Ácinos de arquitetura benigna com lúmen de contorno ondulado, com maior quantidade de estroma entre os ácinos. (b) Ácinos de arquitetura típica de adenocarcinoma de próstata, com padrão de crescimento infiltrativo, separados por menor quantidade de estroma e maior área coberta por glândulas. (c) Imagem de um ácino normal ampliada, com camada de células basais (seta longa), camada de epitélio secretor colunar com núcleos conspícuos. (d) Imagem de ácinos típicos de adenocarcinoma de próstata ampliada, com atipias nucleares marcantes (seta curta) e sem camada basal de células). Técnica: Hematoxilina e Eosina, Barra de calibração: 200  $\mu$ m.

O prognóstico do adenocarcinoma acinar pode ser indicado pela escala de Gleason, um sistema de classificação que tem como base a arquitetura acinar como parâmetro de agressividade do tumor (EGEVAD *et al*, 2002). A escala de Gleason atribui números para os padrões histológicos, e a combinação dos dois padrões mais abundantes na amostra dão origem à escala combinada, com importante valor prognóstico (EGEVAD *et al*, 2002) (Fig.2).

Os padrões histológicos de Gleason vão de 1 a 5, apesar de que o uso diagnóstico dos padrões 1 e 2 não tem sido tão amplamente utilizados atualmente, e alguns autores ainda discutem a existência de tais padrões, pois estes podem ser confundidos com outras lesões proliferativas benignas do epitélio secretor, como os adenomas (DELAHUNT *et al*, 2012). O padrão 3 é o achado mais comum nos tumores de próstata, com menor agressividade e progressão lenta, consistindo em ácinos arredondados pequenos a médios com padrão de crescimento infiltrativo, com quantidade variável de estroma separando os ácinos. Os padrões 4 são muito mais diversos, com ácinos cribiformes, fusionados, glomeruloides ou mal formados. A diferenciação do lúmen é prejudicada nesses padrões de crescimento, acarretando em uma maior razão entre tecido epitelial/glândula. Os padrões 5 são os mais agressivos, com grande potencial infiltrativo e proliferativo, com pouca ou

nenhuma diferenciação glandular. Por vezes, as células tumorais se arranjam em cordões, folhetos ou grandes massas desorganizadas, podendo também se manifestar como células soltas em meio ao estroma. Recentemente, se adicionou a este grupo os ácinos apresentando necrose, condição associada à maior taxa mitótica das células tumorais, dificultando a nutrição adequada do tecido (DELAHUNT *et al*, 2012; CHEN e ZHOU, 2016).

### Padrões histológicos da escala de Gleason

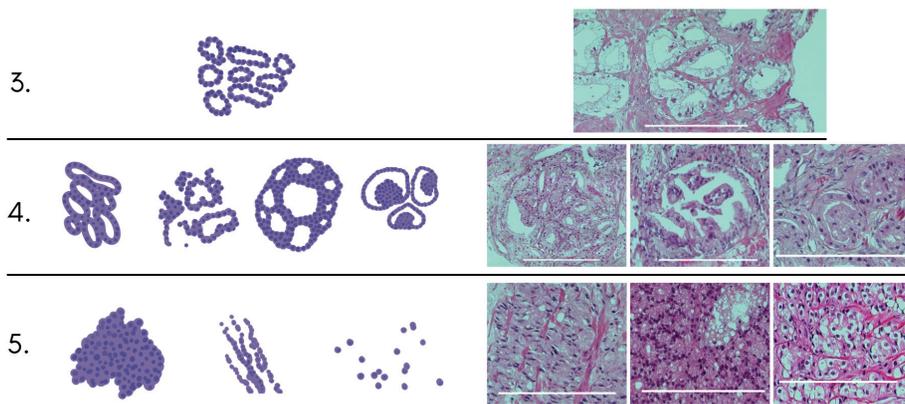


Figura 2. Modificações histológicas observadas no adenocarcinoma acinar de próstata em relação à escala de Gleason. (3) Padrão de Gleason 3, com ácinos circulares a ovalados, pequenos e amontoados; (4) Padrão de Gleason 4, podendo apresentar ácinos fusionados, cribriformes, glomerulóides ou mal formados; (5) Padrão de Gleason 5, podendo apresentar padrões com folhetos, cordões, aglomerados desorganizados de células. Técnica: Hematoxilina e Eosina. Barras de calibração: 200  $\mu$ m.

O diagnóstico pode ser auxiliado também pelo uso de técnicas imunohistoquímicas, facilitando a visualização de critérios diagnósticos do câncer de próstata (HUMPHREY, 2007; MAGI-GALLUZZI, 2018). Alguns marcadores mais utilizados para diagnóstico do adenocarcinoma acinar de próstata são os marcadores de células basais, que detectam a expressão de moléculas tipicamente presentes nas células basais e ausentes nas células luminais secretoras, como as citoqueratinas de alto peso molecular (HMWCK) citoplasmática, e a proteína p63, que marca o núcleo dessas células (GREEN e EPSTEIN, 1999; ZHOU *et al*, 2003). A alfa-metilacil-CoA racemase (AMACR) é uma enzima mitocondrial envolvida na beta-oxidação dos ácidos graxos super expressa em grande parte dos adenocarcinomas de próstata. A imunohistoquímica positiva para essa enzima deve levar em conta a comparação da intensidade da expressão da molécula pelo ácido suspeito e dos ácinos de aparência benigna, podendo auxiliar no diagnóstico de uma lesão maligna (ZHOU *et al*, 2003). Em alguns tumores localizados em diferentes partes do corpo, não há certeza de seu local de origem. No intuito de elucidar a relação desses tumores com o câncer de próstata, testes

imunohistoquímicos para antígeno PSA e fosfatase ácida prostática (PSAP), e antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) podem ser feitos para discriminar se a origem é prostática ou se o achado é uma metástase de tumores provenientes de outros tecidos (SHAH e ZHOU, 2019). Contudo, a expressão destas moléculas não é universal para tumores de próstata, e como veremos a seguir, algumas variantes apresentam padrões de expressão diferenciados, podendo auxiliar (ou dificultar) a sua identificação.

Apesar de pouco comuns, alguns adenocarcinomas acinares não se enquadram nestas características, detendo comportamento e morfologia extraordinária. Estas são as variantes histológicas do adenocarcinoma acinar, que podem representar desafios para o diagnóstico pelo patologista, por apresentarem morfologia similar a outras estruturas, lesões benignas e outros tipos tumorais. O câncer de próstata é, de fato, uma patologia heterogênea, tanto em prognóstico quanto em características histológicas e moleculares. O pleno conhecimento das variações morfo-patológicas dos tumores de próstata é crucial para o diagnóstico assertivo e também para a tomada de decisão terapêutica, já que as diferentes variantes podem representar maior ou menor risco ao paciente. Neste capítulo, abordaremos algumas das variantes encontradas no tecido prostático, seu significado clínico, classificação e como diferenciá-las de outras patologias ou estruturas.

## **2 | VARIANTES HISTOLÓGICAS DO ADENOCARCINOMA ACINAR DE PRÓSTATA**

### **2.1 Variante de células espumosas**

Esta variante histológica está presente em aproximadamente 17% das biópsias de agulha diagnósticas para de câncer de próstata (WARRICK e HUMPHREY, 2013), e é caracterizada pela aparência “espumosa” do abundante citoplasma das células malignas, devido a presença de várias vesículas citoplasmáticas vazias (TRAN *et al*, 2001). O núcleo destas células muitas vezes se apresenta pequeno, redondo e hiper cromático, mas existem variações no tamanho e forma destes (NELSON e EPSTEIN, 1996; ZHAO e EPSTEIN, 2009). As glândulas apresentam padrão de crescimento infiltrativo, muitas vezes com secreções intraluminais eosinofílicas (NELSON e EPSTEIN, 1996). Em grande parte dos casos, esta variante está acompanhada de adenocarcinoma comum de grau semelhante (ZHAO e EPSTEIN, 2009), podendo, inclusive, ocasionalmente ser observada transições entre os dois fenótipos em um mesmo ácino (ZHAO e EPSTEIN, 2009). Apesar de haver controvérsias, o prognóstico associado à variante espumosa do adenocarcinoma de próstata parece ser semelhante ao da forma comum, podendo ainda ser classificado pela escala de Gleason de acordo com a arquitetura acinar (HUDSON *et al*, 2012). Contudo, alguns estudos demonstram que esta variante parece possuir maior tendência de invasão perineural, maiores níveis séricos de PSA quando comparado à

forma comum de adenocarcinoma acinar (KOCA *et al*, 2014), e podem, também, apresentar extensões extracapsulares (KOCA *et al*, 2014), achados muitas vezes associados a um pior prognóstico.

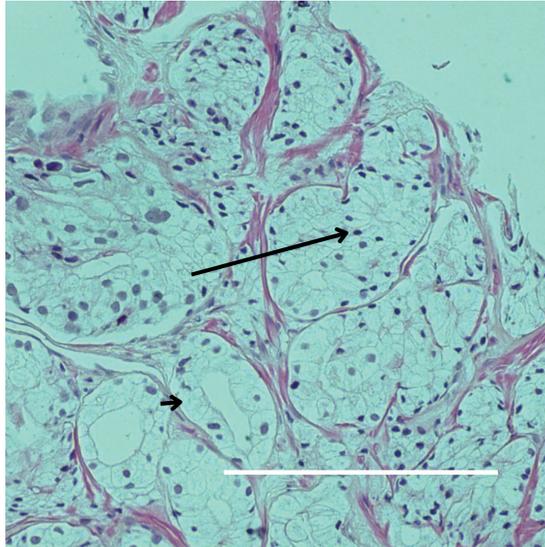


Figura 3. Imagem de microscopia de lâmina de biópsia de agulha em hematoxilina e eosina de ácinos com aparência espumosa. Núcleo pequeno e hiper cromático (seta longa). Citoplasma repleto de vesículas vazias (seta curta). Técnica: Hematoxilina e eosina. Barra de calibração: 200  $\mu$ m.

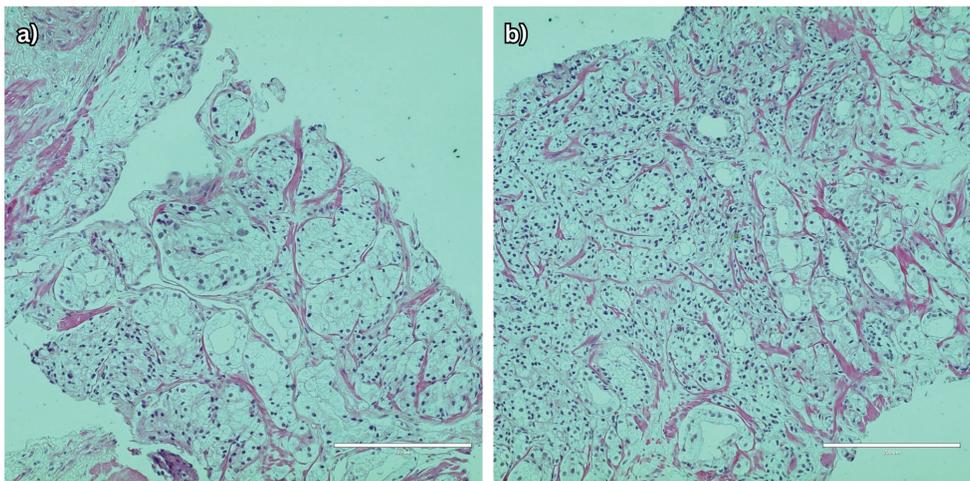


Figura 4. Imagem de microscopia de lâmina de biópsia de agulha em H&E de lesões com características da variante espumosa do adenocarcinoma de próstata com diferentes arquiteturas acinares; (a) ácinos mais bem diferenciados; (b) ácinos menos diferenciados. Técnica: Hematoxilina e eosina. Barra de calibração: 200  $\mu$ m.

Os ácinos que apresentam estas características podem ser confundidos com condições benignas como a metaplasia mucinosa e xantomias, ou estruturas normais como

as glândulas de Cowper e glândulas bulbouretrais. Por se assemelhar a outras estruturas e lesões benignas, os recursos de imunohistoquímica são cruciais para o diagnóstico diferencial desta variante. Assim como no adenocarcinoma acinar comum, os marcadores de células basais, como HMWCK e p63 são essenciais para diferenciar a variante espumosa de outras estruturas, sendo que esta lesão não apresenta células basais e portanto, a imunohistoquímica para estas moléculas é negativa ou não correspondente com o padrão esperado para células basais, sendo expresso de forma difusa nas células tumorais (ZHAO e EPSTEIN, 2009). Este achado histológico pode ser diferenciado das glândulas de Cowper e glândulas bulbouretrais pela expressão de PSA, que acontece apenas no epitélio prostático (TRAN *et al*, 2001). A expressão de conteúdo citoplasmático é uma característica chave para algumas das lesões benignas que se assemelham à variante espumosa: a metaplasia mucinosa apresenta expressão de mucina citoplasmática facilmente identificada pelo uso do corante azul de Alcian e ácido periódico de Schiff (GAL *et al*, 1996), enquanto xantomas expressam altas quantidades de lipídios (KODAMA e MASUDA, 1977), ao contrário da variante de células espumosas. A expressão aumentada de AMACR em relação aos ácinos benignos circundantes é observável em 60% a 70% dos casos, com expressão fraca a moderada, sendo altamente variável entre os ácinos de uma mesma lesão, podendo também auxiliar no diagnóstico (ZHOU *et al*, 2003).

## 2.2 Variante atrofiante

A variante atrofiante é, muitas vezes, um desafio diagnóstico por ser muito semelhante à atrofia focal, uma lesão benigna e bastante comum em biópsias (BILLIS, 2010). Ambas as lesões apresentam citoplasma escasso e basofílico, podendo ter crescimento desorganizado, dificultando o diagnóstico (BILLIS, 2010). Contudo, ácinos malignos com essas características são geralmente permeados por adenocarcinoma comum ou ácinos benignos, apresentam padrão de crescimento infiltrativo e atipias nucleares (EGAN *et al*, 1997). Em alguns casos, o fenótipo atrofiante, tanto em lesões benignas quanto malignas, está associado ao tratamento radioterápico ou hormonal (CINA e EPSTEIN, 1997). Esta variante pode apresentar secreções intraluminais diversas, como mucina azul, cristalóides e, em maioria dos casos, secreções eosinofílicas proteicas (EGAN, 1997).

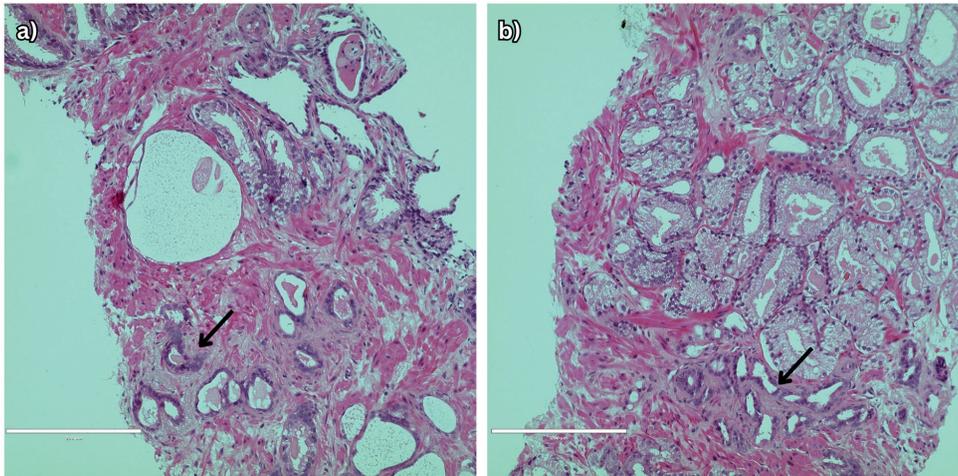


Figura 5. Imagem de microscopia de lâmina de biópsia de agulha em H&E de ácinos malignos com aparência atrofiante (setas) seguidos de ácinos malignos sem essa morfologia; (a) contendo secreções eosinofílicas características no lúmen; (b) lúmen sem secreções. Técnica: Hematoxilina e eosina. Barra de calibração: 200  $\mu\text{m}$ .

A imunohistoquímica para HMWCK e p63 é outro fator importante para a confirmação do diagnóstico, denotando a presença ou ausência de células basais (CINA, EPSTEIN, 1997), enquanto a imunohistoquímica para AMACR pode não ser um parâmetro único de forma confiável, pois muitas vezes as lesões atrofiantes benignas também expressam alfa-metilacil-CoA-racemase moderadamente (ZHOU *et al*, 2003). Aparentemente, a variante atrofiante apresenta progressão semelhante ao adenocarcinoma comum de grau histológico Gleason 3+3, sem grande importância prognóstica (CINA e EPSTEIN, 1997; KELEEM *et al*, 1998).

### 2.3 Variante mucinosa

É um achado histológico facilmente distinguível de demais lesões comuns à próstata pela retenção de células tumorais - em maioria dos casos sem grandes diferenciações quanto a aparência nuclear ou citoplasmática - em uma aparente “piscina” de mucina, cobrindo 25% ou mais da extensão do tumor (LANE *et al*, 2006). Outra característica peculiar desta variante é a taxa de fusão do gene ETS, com aproximadamente 80% dos tumores apresentando fusões; esta é a maior taxa observada entre as formas de câncer de próstata (HAN *et al*, 2009). As lesões podem ser classificadas quanto ao seu significado prognóstico de acordo com a escala de Gleason, por apresentar variações estruturais semelhantes ao adenocarcinoma comum, podendo ter arranjo cribiforme, tubular, em cordão ou em ácinos individualizados (SHAH e ZHOU, 2019). Lesões com essas características morfológicas podem se assemelhar ao carcinoma colóide colorretal, o diagnóstico diferencial é feito com base na imunohistoquímica positiva para PSA, auxiliado pela concomitância do

adenocarcinoma comum de próstata (OWENS *et al*, 2007).

A variante mucinosa representa aproximadamente 0,3% dos carcinomas da próstata (KARSIYAKALI *et al*, 2021), com maior incidência e pior prognóstico em pacientes afrodescendentes, de forma semelhante ao observado no adenocarcinoma convencional (MARCUS *et al*, 2012). Ao contrário do que inicialmente se apontou em estudos iniciais sobre a variante, o prognóstico associado a esta variante parece ser semelhante ao adenocarcinoma de próstata comum (MARCUS *et al*, 2012), sem diferença de prognóstico com o aumento da área do tumor coberta pela variante (RO *et al*, 1990). Contudo, outro fator precisa ser avaliado com cuidado pelo patologista: em alguns casos, células tumorais com fenótipo anel de sinete podem produzir uma piscina de mucina, se assemelhando a variante mucinosa. Este é outro tipo de tumor, com prognóstico particularmente desfavorável, constando sobrevida inferior a 16% em 3 anos (SAITO e IWAKI, 1999).

## 2.4 Variante de anéis de sinete

A variante com células em anel de sinete (SRCC) é considerada como muito rara, com incidência de aproximadamente 30 casos a cada 100.000 diagnósticos de câncer de próstata (WARNER *et al*, 2010). A SRCC é uma variante de particular importância prognóstica pois confere baixa sobrevida e maior potencial metastático em relação ao adenocarcinoma comum (BRONKEMA *et al*, 2020). A sobrevida média dos pacientes portadores desta variante é de aproximadamente 29 meses (WARNER *et al*, 2010). O tratamento cirúrgico combinado com terapia hormonal parece dar maior sobrevida para estes pacientes (WARNER *et al*, 2010), contudo, a raridade dessa variante dificulta o estudo de opções terapêuticas mais adequadas. A característica histológica principal dessa variante é a ocorrência de células tumorais com vacúolo central que desloca o núcleo para a periferia celular em pelo menos 25% do tumor (SINGH *et al*, 2020). Estas células podem estar dispostas em agregados celulares mal diferenciados ou soltos no estroma, frequentemente concomitantes ao adenocarcinoma comum pouco diferenciado (TORBENSON *et al*, 1998). Atualmente, qualquer foco com estas características é classificado como Gleason 5 (EPSTEIN *et al*, 2005).

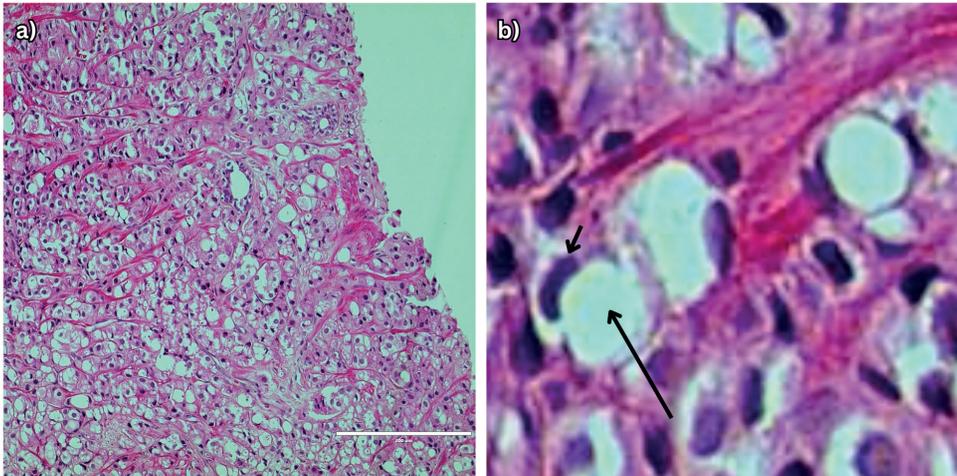


Figura 6. Tumor apresentando células com morfologia de anel de sinete. (a) Imagem de microscopia de lâmina de biópsia de agulha em hematoxilina e eosina de tumor apresentando células de morfologia de anel de sinete; (b) ampliação em célula apresentando morfologia de anel de sinete, com núcleo deslocado para a periferia da célula (seta curta) por um grande vacúolo citoplasmático central (seta longa). Barra de calibração: 200  $\mu$ m.

Pacientes tratados com terapia hormonal podem apresentar células com morfologia semelhante a SRCC, portanto, o histórico de tratamentos anteriores precisa ser levado em conta na avaliação diagnóstica (SINGH *et al*, 2020). É necessária, também, a investigação da origem histológica deste achado, pois tumores com estas características podem ser resultados de metástases de tumores originados em outros órgãos, como do trato gastrointestinal e pulmões (BEN-IZHAK e LICHTING, 1992). Como características imunohistoquímicas, este é um tipo de tumor altamente variável, podendo ou não apresentar imunohistoquímica positiva para marcadores prostáticos como PSA e PSAP e mucina o que dificulta a definição do tumor como primariamente prostático com base apenas na avaliação histopatológica do tecido prostático (TORBENSON *et al*, 1998). Testes para CK7 e CK20 podem auxiliar na definição do sítio primário, já que tumores primariamente prostáticos possuem histoquímica negativa para ambas as moléculas (GUPTA *et al*, 2023).

## 2.5 Variante de células gigantes

A variedade de células gigantes pleomórficas (PGCC) é excepcionalmente rara, com poucos dados sobre sua incidência. Contudo, a importância clínica desta variante não deve ser ignorada, sendo considerado como um tumor altamente agressivo, com baixa sobrevida (PARWANI *et al*, 2006) e alto potencial metastático (LOPEZ-BELTRAN, 2005). Além disso, PGCC parece ser uma variante andrógeno-independente, dificultando o tratamento (BILÉ-SILVA *et al*, 2023). As células gigantes pleomórficas são descritas como anaplásicas, com núcleos muito variados em forma, número e tamanho entre as

células da lesão, e geralmente estão acompanhadas de adenocarcinoma acinar comum pouco diferenciado (PARWANI *et al*, 2006). Estas células estão agregadas de forma desorganizada em folhetos, muitas vezes com necrose também observável (LOPEZ-BELTRAN, 2005). Apesar da grande diferença histológica e citológica do PGCC em relação ao adenocarcinoma comum de próstata, evidências imunohistoquímicas e moleculares demonstram que a variante tem, de fato, origem no adenocarcinoma comum, com vários tumores positivos para PSA, PSMA, (BILÉ-SILVA *et al*, 2023) queratina AE-1 e AE-3 e antígeno de membrana epitelial (LOPEZ-BELTRAN, 2005). Alguns autores apontam que o desenvolvimento de células com estas características está associado ao tratamento prévio com quimioterápicos (APARICIO *et al*, 2013), radioterapia (LOPEZ-BELTRAN, 2005) ou terapia hormonal (BELTRAN *et al*, 2019), apesar de que grande parte dos pacientes com tumores de próstata apresentando essa variante não foram expostos a esses tipos de tratamento previamente. Evidências moleculares atestam grande instabilidade genética nesta variante, com mutações nos genes PIK3CA, e BRAF, genes envolvidos na regulação do ciclo celular e BRCA2, envolvido na manutenção da integridade genética (EL-ZAATARI *et al*, 2021). Fusão dos genes SND1-BRAF e TMPRSS2-ERG também podem acontecer (ALHAMAR *et al*, 2020).

Quando presente, metástases de outros tipos tumorais precisam ser avaliadas. Tumores originários do sistema respiratório, pâncreas e bexiga urinária podem apresentar características semelhantes à variante PGCC (MAI *et al*, 1996; SAMARATUGA *et al*, 2016, BILÉ-SILVA *et al*, 2023). Dificultando a diferenciação da origem do tumor, as células tumorais desta variante podem perder os marcadores prostáticos específicos durante o processo de desdiferenciação a partir do adenocarcinoma acinar prostático comum, dificultando a diferenciação de PGCC de próstata de metástases de cânceres originados em outros locais (EL-ZAATARI *et al*, 2021).

### 3 | CONCLUSÕES:

As variantes histológicas, apesar de pouco frequentes, são muito importantes no estudo da histopatologia da próstata. Diferenciá-las de outras estruturas ou patologias pode ser um desafio para os patologistas, por isso, estudar as diferenças entre as diferentes variantes e as estruturas que apresentam aparência semelhante, e o emprego de recursos de imunohistoquímica é indispensável para diferenciá-las. As diferentes apresentações histológicas do adenocarcinoma de próstata possuem grandes diferenças prognósticas e de incidência em relação ao adenocarcinoma acinar comum, por isso, o patologista deve também se aprofundar no reconhecimento destas variantes.

## REFERÊNCIAS

- ALHAMAR, M., TUDOR, V. I., SMITH, S. C., et al. **Gene fusion characterisation of rare aggressive prostate cancer variants-adenosquamous carcinoma, pleomorphic giant-cell carcinoma, and sarcomatoid carcinoma: an analysis of 19 cases.** *Histopathology*. p.77, n.6, p.890-899, 2020.
- APARICIO, A. M., HARZSTARK, A. L., CORN, P. G., et al. **Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer.** *Clin Cancer Res*, v.19, p.3621–3630, 2013.
- BELTRAN, H., HRUSZKEWYCZ, A., SCHER, H. I., et al. **The role of lineage plasticity in prostate cancer therapy resistance.** *Clin Cancer Res*, v.25, p.6916–6924, 2019.
- BEN-IZHAK, O., LICHTIG, C. **Signet-ring cell carcinoma of the prostate mimicking primary gastric carcinoma.** *J Clin Pathol*, v.45, n.5, p.452-454, 1992.
- BILÉ-SILVA, A., LOPEZ-BELTRAN, A., RASTEIRO, H., et al. **Pleomorphic giant cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic analysis and oncological outcomes.** *Virchows Arch*. v.482, n.3, p.493-505, 2023.
- BILLIS, A. **Prostatic atrophy: clinicopathological significance.** *Int braz j urol*, v.36, n.4, p.401–409, 2010.
- BRONKEMA, C., ARORA, S., SOOD, A., et al. **Rare Histological Variants of Prostate Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis.** *Journal of Urology*, v.204, n.2, p.260–266, 2020.
- CINA, S. J., EPSTEIN, J. I. **Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features.** *Am J Surg Pathol*, v.21, n.3, p.289-295, 1997.
- DELAHUNT, B., MILLER, R. J., SRIGLEY, J. R., et al. **Gleason grading: past, present and future.** *Histopathology*, v.60, p.75-86, 2012.
- EGAN, A. J., LOPEZ- BELTRAN, A. BOSTWICK, D. J. **Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process.** *Am J Surg Pathol*. v.21, n.8, p.931-935,1997.
- EGEVAD, L., GRANFORS, T., KARLBERG, L., et al. **Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer.** *BJU International*, v.89, p.538-542, 2002.
- EL-ZAATARI, Z. M., THOMAS, J. S., DIVATIA, M. K., et al. **Pleomorphic giant cell carcinoma of prostate: Rare tumor with unique clinicopathological, immunohistochemical, and molecular features.** *Ann Diagn Pathol*, v.52, p.151719, 2021.
- EPSTEIN, J. I., ALLSBROOK, W. C. Jr, AMIN, M. B., et al. **The 2005 inter- national society of urological pathology (ISUP) consensus confer- ence on Gleason grading of prostatic carcinoma.** *Am J Surg Pathol*, v.29, p.1228–1242, 2005.
- GAL, R., KOREN, R., NOFECH-MOZES, S. et al. **Evaluation of mucinous metaplasia of the prostate gland by mucin histochemistry.** *Br J Urol*, v.77, p.113–117, 1996.
- GREEN, R., EPSTEIN, J. I. **Use of intervening unstained slides for immunohistochemical stains for high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsies.** *Am J Surg Pathol*, v. 23, n. 5, p. 567-70, 1999.

- GUPTA, M., BUDHWAR, A., PRASAD, N., et al. **Primary signet ring cell carcinoma of prostate: A rare case report and review of literature.** Journal of Cancer Research and Therapeutics, v.19, n.5, p.1075-1078, 2023.
- HAN, B., MEHRA, R., SULEMAN, K., et al. **Characterization of ETS gene aberrations in select histologic variants of prostate carcinoma.** Mod Pathol, v.22, n.9, p.1176-1185, 2009.
- HUDSON, J., CAO, D., VOLLMER, R., et al. **Foamy gland adenocarcinoma of the prostate: incidence, Gleason grade, and early clinical outcome.** Hum Pathol, v.43, n.7, p.974-979, 2012.
- HUMPHREY, P.A. **Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue.** J Clin Pathol. v.60, n.1, p.35-42, 2007.
- KALEEM, Z., SWANSON, P. E., VOLLMER, Z., et al. **Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: a study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens.** Am J Clin Pathol, v.109, n.6, p.695-703, 1998.
- KARSIYAKALI, N., KARABAY, E., YUCETAS, U., et al. **The prostatic adenocarcinoma with mucinous features: A review of the literature with three case reports.** J Cancer Res Ther, v.17, n.2, p.596-598, 2021.
- KOÇA, S. B., Yıldız, P., Behzatoğlu, K. **Foamy gland carcinoma in core needle biopsies of the prostate: clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases.** Ann Diagn Pathol, v.18, n.5, p.271-274, 2014.
- KODAMA, H., MASUDA, T. **Immunohistochemical study of human xanthoma.** J Dermatol, v.4, n.2, p.41-48, 1977.
- KÖSEOĞLU, H., EROĞLU, T., AKTAŞ, S., YALÇIN, B. **Effect of Variant Histopathology on Survival in Prostate Adenocarcinoma.** SAS J Med, v.9, n.11, p.1169-1173, 2023.
- LANE, B. R., MAGI-GALLUZZI, C., REUTHER, A. M., et al. **Mucinous adenocarcinoma of the prostate does not confer poor prognosis.** Urology, v.68, p.825–830, 2006.
- LOPEZ-BELTRAN, A., EBLE, J. N., BOSTWICK, D. G. **Pleomorphic giant cell carcinoma of the prostate.** Arch Pathol Lab Med, v.29, n.5, p.683-685, 2005.
- LOTAN, T. L., KAUR, H. B., ALHARBI, A. M., et al. **DNA damage repair alterations are frequent in prostatic adenocarcinomas with focal pleomorphic giant-cell features.** Histopathology, v.74, p.836–843, 2019.
- MARCUS, D. M., GOODMAN, M., JANI, A. B., et al. **A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008.** Prostate Cancer and Prostatic Diseases, v.15, n.3, p.283–288, 2012.
- MCNEAL, J. E. **Normal histology of the prostate.** Am J Surg Pathol. v.12, n.8, p.619-33, 1988.
- MERRIEL, S.W.D., FUNSTON, G., HAMILTON, W. **Prostate Cancer in Primary Care.** Adv Ther. v.35, n.9, p.1285-1294, 2018.

- NELSON, R.S., EPSTEIN, J. I. **Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm.** Am J Surg Pathol, v.20, p.419–26, 1996.
- OWENS, C. L., EPSTEIN, J. I., NETTO, G. J. **Distinguishing prostatic from colorectal adenocarcinoma on biopsy samples: the role of morphology and immunohistochemistry.** Arch Pathol Lab Med, v.131, p.599–603, 2007.
- PARWANI, A. V., HERAWI, M., EPSTEIN, J. I. **Pleomorphic Giant Cell Adenocarcinoma of the Prostate: Report of 6 Cases.** The Am J of Surg Pathol, v.30, n.10, p.1254-1259, 2006.
- RAWLA, P. **Epidemiology of Prostate Cancer.** World J Oncol. v. 10, n. 2, p. 63-89, 2019.
- RO, J.Y., GRIGNON, D. J., AYALA, A. G. et al. **Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies.** Hum Pathol, v.21, p.593–600, 1990.
- SAITO, S., IWAKI, H. **Mucin-producing carcinoma of the prostate: review of 88 cases.** Urology, v.54, p.141–144, 1999.
- SHAH, R. B., ZHOU, M. **Histologic Variants of Prostate Carcinoma. Prostate Biopsy Interpretation, An Illustrated Guide.** p. 57 a 78, 2019.
- SINGH, H., EL-ZAATARI, Z. M., RO, J. Y. **Histologic variants of acinar prostate carcinomas: Clinicopathologic importance.** Ann Urol Oncol, v.3, n.1, p.36-46, 2020.
- TORBENSON, M., DHIR, R., NANGIA, A., et al. **Prostatic carcinoma with signet ring cells: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases, with review of the literature.** Mod Pathol, v.11, n.6, v.552-559, 1998.
- TRAN, T. T., SENGUPTA, E., YANG, X. J. **Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis.** Am J Surg Pathol, v.25, p.618–623, 2001.
- WARNER, J. N., NAKAMURA, L. Y., PACELLI, A., et al. **Primary signet ring cell carcinoma of the prostate.** Mayo Clin Proc, v.85, n.12, p.1130-1136, 2010.
- WARRICK, J. I., HUMPHREY, P. A. **Foamy gland carcinoma of the prostate in needle biopsy. Incidence, Gleason grade, and comparative a-methylacyl-CoA racemase vs. ERG expression.** Am J Surg Pathol, v.37, p.1709–14, 2013.
- ZHAO, J., EPSTEIN, J. I. **High-grade Foamy Gland Prostatic Adenocarcinoma on Biopsy or Transurethral Resection.** The American Journal of Surgical Pathology, v.33, n.4, p.583–590, 2009.
- ZHOU, M., JIANG, Z., EPSTEIN, J. I. **Expression and Diagnostic Utility of Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (P504S) in Foamy Gland and Pseudohyperplastic Prostate Cancer.** Am J of Surg Pathol, v.27, n.6, p.772-778, 2003.
- ZHOU, M., SHAH, R., SHEN, R., et al. **Basal cell cocktail (34betaE12 + p63) improves the detection of prostate basal cells.** Am J Surg Pathol. v.27, n.3, p.365-71, 2003.