

Athanase Billis

UROPATOLOGIA

**Diagnóstico histopatológico de tumores e
lesões pseudotumorais**

2ª edição

2022

Campinas



Athanase Billis formou-se pela segunda turma da FCM-Unicamp em 1969. Professor em tempo integral e dedicação exclusiva do Dep. de Anatomia Patológica da FCM-Unicamp de 1971 a 2020. Foi aposentado compulsoriamente da ativa aos 75 anos de idade sendo Professor Colaborador em atividade naquele Departamento desde 2021 como consultor em Uropatologia e no ensino dos alunos de graduação, pós-graduação e, em particular, dos residentes de Anatomia Patológica. Doutorou-se em 1976, fez Livre-Docência em 1982 e concursos de Professor Adjunto em 1985 e Professor Titular em 1988. Especializou-se em Uropatologia tendo feito estágios de aperfeiçoamento no Massachusetts General Hospital da Harvard em Boston. Relacionados à Uropatologia, publicou 135 trabalhos em periódicos listados no PubMed, 30 capítulos de livros e 6 livros. Oferece bianualmente desde 1997 o “Curso de Atualização em Uropatologia”.

Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.

O saber se aprende com mestres e livros.

A Sabedoria, com o corriqueiro, com a vida e com os humildes.

O que importa na vida não é o ponto de partida, mas a caminhada.

Caminhando e semeando, sempre se terá o que colher.

Cora Coralina

PREFÁCIO À 2ª EDIÇÃO

Esta é a primeira vez que disponibilizamos um livro através de download pela Internet. Da mesma forma o “Curso de Atualização em Uropatologia” também será oferecido via acesso pela Internet.

Nesta 2ª edição o texto foi ampliado e atualizado com inclusão de novas entidades que estão incluídas no livro de classificação de tumores do sistema urinário e genital masculino da organização Mundial da Saúde (WHO) na edição de 2022. O livro inclui 476 imagens, 29 tabelas e 393 referências.

O livro mantém o objetivo primordial de ser um auxílio no diagnóstico da grande maioria dos tumores em Uropatologia defrontados na rotina do dia a dia do anatomopatologista.

Athanase Billis

Tenho grande prazer escrever livros e dar aulas para ensinar, mas também ler livros e assistir aulas para aprender.

ÍNDICE POR CAPÍTULO

1-RIM

TUMORES RENAI EPITELIAIS BENIGNOS...2

- Adenoma papilífero...2
- Tumores metanéfricos...2
- Oncocitoma...4

TUMORES RENAI EPITELIAIS MALIGNOS...6

● *Mais frequentes*

- Carcinoma convencional (carcinoma de células claras)...6
 - Com estroma leiomiomatoso associado à mutação do gene ELOC...7
- Carcinoma papilífero...8
- Carcinoma cromóforo...10

● *Mais agressivos*

- Carcinoma associado à deficiência de hidratase-fumarato...12
- Carcinoma medular...13
- Carcinoma ductal...14

● *Menos agressivos, de agressividade intermediária e molecularmente definidos*

- Carcinomas associados à translocação cromossômica da família MiT...15
- Carcinoma associado a fusões do gene ALK...16
- Carcinoma associado à doença cística adquirida...16
- Carcinoma mucinoso, tubular e de células fusiformes...16
- Neoplasia cística multilocular de baixo potencial maligno...18
- Carcinoma associado à deficiência de succinato-desidrogenase...19
- Carcinoma tubulocístico...19
- Tumor papilífero (tubulopapilífero) de células claras...20
- Carcinoma renal eosinofílico sólido e cístico (ESC)...21
- Carcinoma sarcomatoide...21
- Carcinomas não classificados...21

TUMORES RENAI MESENQUIMATOSOS E DIVERSOS...22

- Leiomiossarcoma...22
- Tumor intersticial renomedular...22
- Angiomiolipoma...22
- Angiomiolipoma epitelióide...23
- Família tumor misto epitelial e estromatoso (MEST)...24
 - Nefroma cístico do adulto...24
 - Tumor misto epitelial e estromatoso...25
- Tumor fibroso solitário...25
- Tumores neuroendócrinos...26
- Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)...27
- Sinoviossarcoma...27
- Tumores hemopoéticos...27

TUMORES RENAI EM CRIANÇAS...28

- Nefroblastoma (Tumor de Wilms)...28

Anaplásico...29
Pós-quimioterapia...29
Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado...30
Restos nefrogênicos...30
Tumores metanéfricos... 30
Sarcoma de células claras...31
Tumor rabdoide...31
Nefroma mesoblástico...32
Carcinomas...32

SINOPSE DE IMUNOISTOQUÍMICA E TABELA T DO TNM...32

2-BEXIGA

TUMORES EPITELIAIS BENIGNOS...37

Papiloma...37
Papiloma invertido...37
Papiloma escamoso...38
Adenoma viloso...38

NEOPLASIA UROTELIAL PAPILÍFERA DE BAIXO POTENCIAL MALIGNO...38

NEOPLASIAS EPITELIAIS MALIGNAS...38

Carcinoma urotelial...38
Configuração...39
Diferenciação...39
Sarcomatoide...40
Variantes histológicas...40
Linfoepitelioma-símile...40
Plasmocitoide...40
Em “ninhos”...41
Micropapilar...41
Microcístico...41
Com reação osteoclástica do estroma...41
Hepatoide...42
Gradação histológica...42
TNM...42
Estadiamento...43
Elaboração do laudo em material de RTU....46
Carcinoma epidermoide...46
Carcinoma verrucoso...46
Adenocarcinoma...46
Adenocarcinoma de células claras...47
Carcinoma de pequenas células com diferenciação neuroendócrina...48

LESÕES EPITELIAIS PLANAS...48

Hiperplasia...48
Carcinoma <i>in situ</i> ..48
Displasia...48
Atipia reacional...49
Imunoistoquímica...50

TUMORES MESENQUIMATOSOS E DIVERSOS...50

- Leiomioma/Leiomiossarcoma...50
- Rabdomioma embrionário...50
- Hamartoma...51
- Paraganglioma...51
- Tumor miofibroblástico inflamatório...52
- Nódulo pós-operatório de células fusiformes...52
- Tumor fibroso solitário...53
- Tumores secundários...54

LESÕES PSEUDONEOPLÁSICAS...54

- Cistite glandular...54
- Müllerionose...55
- Adenoma (metaplasia) nefrogênico(a)...56
- Cistite actínica com hiperplasia pseudocarcinomatosa...57
- Cistite polipoide e papilífera...57
- Pólipo fibroepitelial...58

SINOPSE DE IMUNOISTOQUÍMICA E CATEGORIA T DO TNM...59

3-PELVE RENAL, URETER E URETRA

PELVE RENAL E URETER...62

- Papiloma e papiloma invertido...62
- Carcinoma urotelial...62
- Carcinoma de pequenas células com diferenciação neuroendócrina...63
- Estadiamento: categoria T do TNM...63
- Cistadenoma e cistadenocarcinoma...63

URETRA...64

Masculina...64

- Carcinoma urotelial...64
- Pólipos...64
- Estadiamento: categoria T do TNM...64
- Uretrite polipoide ou papilífera..64.

Feminina...64

- Carcinoma epidermoide...64
- Carcinoma urotelial...64
- Adenocarcinoma...64
- Adenocarcinoma de células claras...65
- Adenocarcinoma de glândulas de Skene..67.
- Estadiamento: categoria T do TNM...67

4-PRÓSTATA

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (NIP)...72

- Grau histológico...72
- Tipos arquiteturais...72
- Tipos não usuais...73
- Diagnósticos diferenciais...74
 - NIP vs Carcinoma intraductal ...74
 - Carcinoma intraductal...74
 - Carcinoma intraductal com carcinoma invasivo concomitante...74
 - Carcinoma intraductal em biópsia de agulha sem concomitância de carcinoma invasivo...74
 - Carcinoma intraductal em biópsia de agulha e acompanhamento vigiado...75
- NIP atípica...76
- Significado biológico da NIP...76
- Frequência em biópsia...77
- Frequência de carcinoma numa segunda biópsia...77

ADENOCARCINOMA...77

- Critérios diagnósticos microscópicos...77
 - Arquiteturais...77
 - Desarranjo acinar...77
 - Infiltração do estroma...77
 - Citológicos...79
 - Núcleos...79
 - Ausência de células basais...79
 - Específicos de adenocarcinoma...80
 - Não específicos de adenocarcinoma...81
- Alterações microscópicas pós-tratamento...82
 - Hormonal...80
 - Radioterápico...83
- Gradação histológica de Gleason...83
 - Reunião de consenso de 2005...84
 - Reunião de consenso de 2014...84
 - Classificação por grupos prognósticos...85.
 - Recomendações para variantes histológicas...88
 - Recomendações para biópsias de agulha...88
 - Recomendações para prostatectomias radicais...88
- Estadiamento: categoria T do TNM...89
- Tipos histológicos...88
 - EPITELIAIS...88
 - Adenocarcinoma usual...88
 - Carcinoma urotelial...88
 - Adenocarcinoma ductal...90
 - Adenocarcinoma mucoso...90
 - Adenocarcinoma da próstata de origem urotelial...91
 - Carcinoma de células em sinete...91
 - Carcinoma com expressão aberrante de 34βE12 ou p63...91
 - Carcinoma de pequenas células...91
 - Carcinoma sarcomatoide e carcinosarcoma...92
 - Carcinoma epidermoide...93
 - Carcinoma adenoescamoso...93
 - De células basais...93
 - Adenoma...93
 - Carcinoma de células basais (ou carcinoma adenoidecístico)...94

Carcinoma linfoepitelioma-símile..94.	
Adenocarcinoma pleomórfico de células gigantes...94	
MESENQUIMATOSOS...95	
Sarcomas...95	
Rabdomiossarcoma..95.	
Leiomiossarcoma.. 95.	
Tumores estromatosos de potencial maligno incerto (<i>STUMP</i>)...95	
Sarcoma estromal...96	
Leiomioma e leiomioma bizarro...97	
Tumor miofibroblástico inflamatório...97	
Tumor fibroso solitário...97	
Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)...97	
Neoplasias secundárias da próstata..97	

LESÕES BENIGNAS QUE SIMULAM ADENOCARCINOMA E DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS...97

Atrofia...97	
Classificação morfológica...95	
Etiopatogênese...100	
Com atípias nucleares...101	
Diagnóstico diferencial com carcinoma atrófico...101	
Adenoma nefrogênico...101	
Adenose..102.	
Adenose esclerosante...103	
Artefatos secundários ao efeito de cauterização...104	
Artefatos simulando carcinoma de células em sinete...104	
Infiltrado inflamatório simulando células carcinomatosas...104	
Carcinoma prostático vs. carcinoma vesical... 105	
Ducto ejaculador...105	
Glândulas de Cowper...105	
Glândulas normais ao redor de nervos vs. Invasão perineural...105	
Glândulas prostáticas normais de permeio a tecido muscular esquelético...106	
Glândulas normais sob efeito medicamentoso e/ou radioterápico...106	
Carcinoma vs hiperplasia cribriforme em nódulos hiperplásicos de HNP...106	
Hiperplasia de células basais típicas...107	
Hiperplasia de células basais atípicas: significado..107.	
Hiperplasia de restos mesonéfricos...107	
Malacoplaquia...107	
Metaplasia margeando áreas de infarto...108	
Metaplasia mucosa...108	
Metaplasia urotelial...109	
Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) vs. Carcinoma...109	
Carcinoma com propagação intraductal vs. NIP... 109	
Prostatite xantogranulomastosa...109	
Tecido paraganglionar...109	
Xantoma...109	

BIÓPSIA PROSTÁTICA DE AGULHA...110

Obtenção e envio do material...110	
Representatividade do material e informações clínicas...110	
Rebiópsia...110	
Ressonância magnética multiparamétrica...110	
ACHADOS HISTOLÓGICOS...110	

Parênquima prostático normal vs hiperplasia nodular da próstata (HNP)...	110
Prostatite...	110
Presença de neoplasia intraepitelial prostática (NIP)...	111
Adenocarcinoma...	111
Suspeito mas não diagnóstico de adenocarcinoma...	111
Contagem final de Gleason 2 a 4 em biópsia de agulha.Existe?...	112
Invasão perineural...	112
Extensão extraprostática...	112
Pequenos focos de adenocarcinoma...	113
Critérios para adenocarcinoma de baixo risco...	113
Critérios para adenocarcinoma de risco intermediário favorável...	114
Acompanhamento vigiado...	114
Elaboração do laudo anatomopatológico...	114

PROCESSAMENTO DO ESPÉCIME DE PROSTATECTOMIA RADICAL...115

Indicações de prostatectomia radical...	115
Complicações da prostatectomia radical...	115
Processamento completo do espécime cirúrgico...	115
Fragmentos para microscopia...	115
Processamento parcial do espécime cirúrgico...	117
Avaliação da extensão tumoral...	117
Desenho esquemático dos achados...	118
Elaboração do laudo...	118
Avaliação de margens cirúrgicas comprometidas, extensão extraprostática e invasão das vesículas seminais...	120
Fatores que influem na progressão bioquímica pós-prostatectomia radical...	121
Metástases linfonodais...	122
Invasão das vesículas seminais...	122
Extensão extraprostática...	122
Margens cirúrgicas comprometidas...	122
Gradação histológica de Gleason...	123
Volume ou extensão tumoral...	123
Outros...	123
Ausência de neoplasia no espécime cirúrgico: fatores envolvidos...	123
Margens cirúrgicas comprometidas em glândulas normais...	124

SINOPSE DE IMUNOISTOQUÍMICA...125

5. TESTÍCULO E REGIÃO PARATESTICULAR

TESTÍCULO...129

GENERALIDADES...129

NEOPLASIA GERMINATIVA *IN SITU*...129

TUMORES GERMINATIVOS DERIVADOS DE NEOPLASIA GERMINATIVA *IN SITU*...130

SEMINOMATOSOS...130

 Seminoma...130...

NÃO SEMINOMATOSOS...132

 Carcinoma embrionário...132

 Tumor do saco vitelino...133

- Coriocarcinoma...135
- Teratoma...135
- TUMORES COMBINADOS...136**
- Corpos embrioides, poliembrioma e embrioma difuso...136

TUMORES GERMINATIVOS NÃO RELACIONADOS COM NEOPLASIA GERMINATIVA *IN SITU*...137

- Tumor espermatocítico...137
- Teratoma pré-puberal...137
- Cisto epidérmico e cisto dermoide...137
- Tumor do saco vitelino pré-puberal...137
- Tumor combinado pré-puberal: teratoma + tumor do saco vitelino...138

Regressão espontânea de tumores germinativos (*burned-out tumors*)...138

Diagnósticos diferenciais..138.

Marcadores tumorais séricos e tratamento...139

Massa retroperitoneais residuais pós-quimioterapia...139

Processamento do espécime cirúrgico...139

TUMORES DOS CORDÕES SEXUAIS E DO ESTROMA GONADAL...139

- Tumor de células de Leydig...139
- Tumor de células de Sertoli...140
- Tumor de grandes células e Sertoli calcificante...141
- Tumor de células da granulosa juvenil...141
- Tumor de células da granulosa do adulto...141
- Tumores dos cordões sexuais e do estroma gonadal não classificados...141
- Tumor estromatoso gonadal mioide...141

TUMORES COMBINADOS DE CÉLULAS GERMINATIVAS E DOS CORDÕES SEXUAIS E ESTROMA GONADAL...142

- Gonadoblastoma...142

TUMORES HEMATOLINFÓIDES...142

REGIÃO PARATESTICULAR...143

EPIDÍDIMO..143.

- Tumor adenomatoide...143
- Adenoma papilífero de células claras...143

CORDÃO ESPERMÁTICO E MEMBRANA VAGINAL...144

- Neoplasias mesenquimatosas...144
- Mesotelioma maligno...144
- Neoplasias epiteliais do tipo ovariano...145
- Angiofibroma celular...145
- Angiomixoma agressivo...146
- Tumor miofibroblástico inflamatório...146
- Pseudotumor fibroso e doença fibrosa associada à IgG4...146

LESÕES DIVERSAS...147

- Vasite nodosa...147
- Hidrocele de colesterol...148

Fusão esplenotesticular...148
Ectopia de adrenal..148.

SINOPSE DE IMUNOISTOQUÍMICA...149

ESTADIAMENTO: CATEGORIA T DO TNM150

6-PÊNIS E ESCROTO

PÊNIS...152

Condiloma acuminado...152
Neoplasia intraepitelial peniana...152
Papulose bowenoide...153
Doença de Paget extramamária...153
CARCINOMA EPIDERMÓIDE...154
Classificação de acordo com relação ao HPV...154
Tumores não relacionados com HPV...155
 Carcinoma epidermoide usual...155
 Carcinoma verrucoso...156
 Carcinoma sarcomatoide..156.
 Carcinoma pseudoglandular..157.
 Carcinoma adenoescamoso...157
Tumores relacionados com HPV...157
 Carcinoma basaloide...157
 Carcinoma condilomatoso...157
 Carcinoma de células claras...158
 Carcinoma linfoepitelioma-símile...158
Hiperplasia pseudocarcinomatosa...158
História natural do carcinoma epidermoide..158.
Biópsia da lesão...159
Processamento da peça cirúrgica..159.
TNM: Estadiamento patológico da categoria T...160
Metástases..160.

ESCROTO...161

Carcinoma epidermoide..161.
Carcinoma basocelular...161
Doença de Paget extramamária...161
Neoplasias mesenquimatosas..161.
Xantoma verruciforme...161
Hamartoma fibroso da infância...161

LESÕES E TUMORES VÁRIOS DO PÊNIS E ESCROTO...161

Pólipo fibroepitelial...161
Corno peniano...162
Melanoma...162
Neuroma...162
Sarcoma de Kaposi...162..
Linfangioma...162

Hemangioendotelioma epitelióide...162...

REFERÊNCIAS...163

ÍNDICE ALFABÉTICO...178

1. RIM

TUMORES RENAIS EM ADULTOS

TUMORES EPITELIAIS BENIGNOS

Adenoma papilífero. É a neoplasia renal mais frequente sendo achado incidental em cerca de 40% dos adultos autopsiados (Grignon e Eble, 1998). Também é frequente em pacientes hemodialisados com doença cística adquirida. O arranjo pode ser papilífero, tubular ou túbulo-papilífero constituído de células cromófilas basófilas ou eosinófilas (Fig.1.1) e medindo não mais que 0,5cm de diâmetro. Na edição de tumores da OMS de 2016, este diâmetro foi estendido para 1,5 cm (Eble JN et al. 2016). Tumores constituídos histologicamente de células claras ou cromófolas independente do tamanho são sempre considerados malignos.

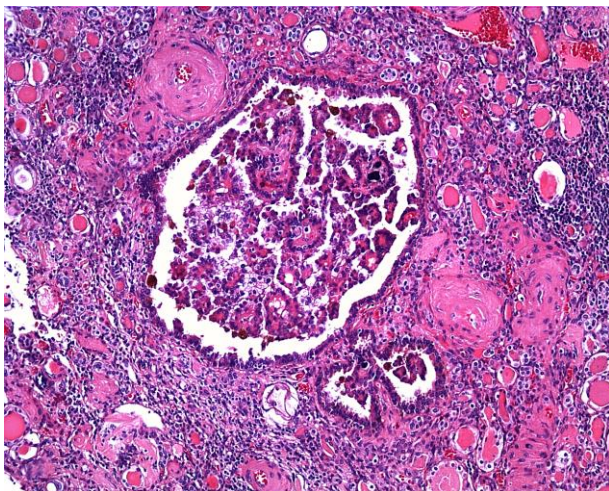


Fig.1.1 - Adenoma papilífero em rim terminal de paciente em hemodiálise.

Tumores metanéfricos É um grupo de tumores de comportamento benigno que ocorrem em crianças e adultos. Histologicamente classificam-se em: adenoma metanéfrico, fibroadenoma metanéfrico e tumor estromatososo metanéfrico.

Adenoma metanéfrico. O nome se deve ao aspecto histológico que lembra o rim fetal metanéfrico. Ocorre mais frequentemente em adultos mas também pode ocorrer em crianças, preferencialmente em mulheres e, não raro, está associado com policitemia (Grignon e Eble, 1998). No trabalho de Jones et al. (1995), 6 dos 7 pacientes estudados eram mulheres e a idade variou de 38 a 64 anos (média: 48,6 anos). O maior diâmetro foi de 8cm (média: 4,7cm). Não há casos relatados com metástases. O tumor tem aspecto microscópico embrionário sendo constituído de células com escasso citoplasma conferindo tonalidade basófila no menor aumento (Brisigotti et al.,1992; Davis et al.,1995a). O arranjo é predominantemente de pequenos túbulos lembrando “rosquinhas” com caracteres celulares

monótonos e sem atipias (Figs.1.2 e 1.3). Figuras de mitose são muito raras ou ausentes. Alguns focos podem mostrar arranjo papilífero (Fig. 1.4) inclusive com calcificação do tipo corpos psamomatosos e arranjo glomeruloide (Fig.1.5).

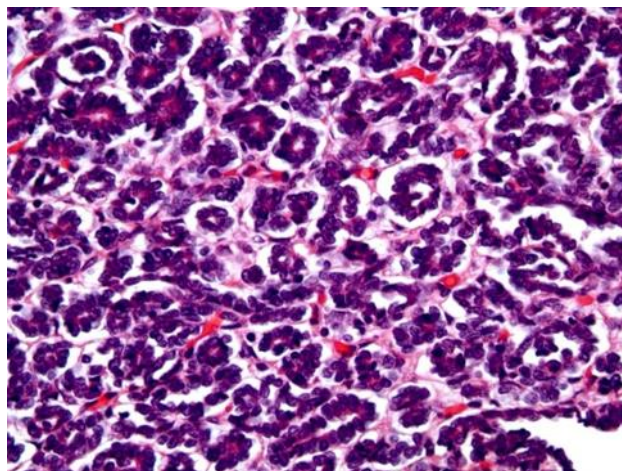


Fig.1.2 - Adenoma metanéfrico. Arranjo típico de pequenos túbulos lembrando “eosquinhas”.

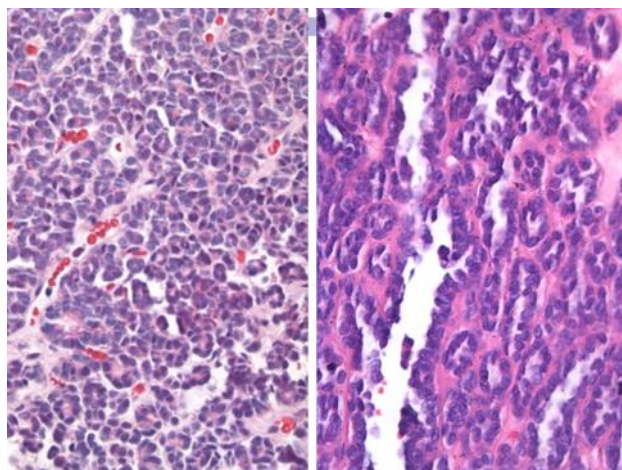


Fig.1.3 - Adenoma metanéfrico. Notar a uniformidade dos núcleos e a ausência de figuras de mitose.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o carcinoma papilífero variante tubulopapilar, sólida (compactada) ou glomeruloide e com o nefroblastoma (tumor de Wilms). O diagnóstico diferencial com este último é de importância considerando-se que o comportamento do nefroblastoma no adulto é mais agressivo em comparação ao que ocorre em crianças. O adenoma metanéfrico é monomórfico, não mostra atipias celulares ou figuras de mitose. O nefroblastoma é geralmente bi ou trifásico (componentes blastematoso, epitelial e estromatoso), há figuras de mitose e podem ser vistas atipias celulares. No carcinoma papilífero as atipias nucleares são mais acentuadas e, ao contrário do adenoma metanéfrico, o citoplasma pode se apresentar basófilo em algumas áreas e acidófilo em outras (tipos 1 e 2 concomitantemente).

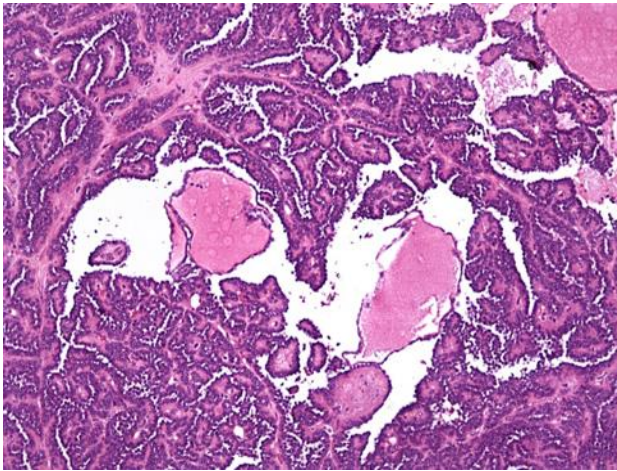


Fig.1.4 -Adenoma metanéfrico com arranjo papilífero.

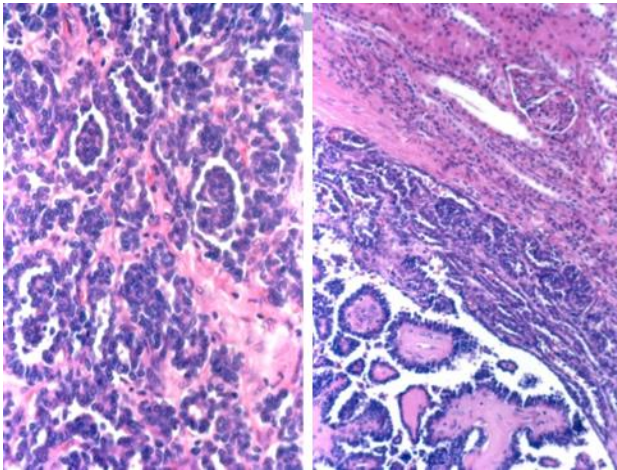


Fig.1.5 Adenoma metanéfrico com arranjo glomeruloide à esquerda e papilífero à direita.

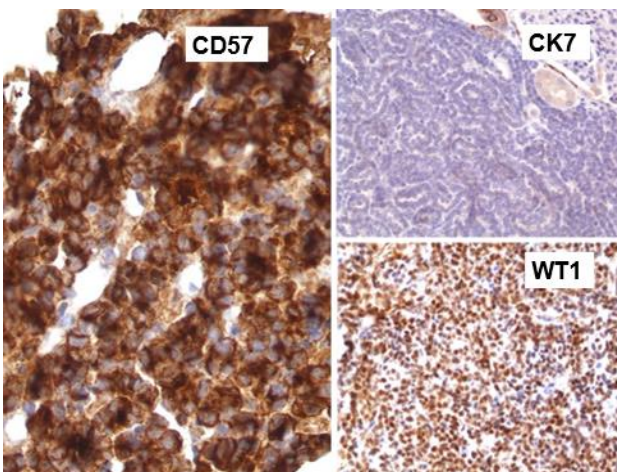


Fig.1.6 -Adenoma metanéfrico. Imunoistoquímica fortemente positiva para CD57, negativa para CK7 e positiva para WT1.

Imunoistoquímica. Ajuda no diagnóstico diferencial entre estas 3 neoplasias (Tab.1.1). O CD57 é fortemente positivo no adenoma metanéfrico. Atentar para o fato de que o WT1 é positivo no adenoma metanéfrico e no nefroblastoma (Fig.1.6).

Tab.1.1 Positividade em imunoistoquímica no adenoma metanéfrico, nefroblastoma (tumor de Wilms) e carcinoma papilífero.

	Carcinoma renal papilífero	Adenoma metanéfrico	Tumor de Wilms
CK7	+	-	-
AMACR (racemase)	+	-	-
WT1	-	+	+
CD57	-	+	-

Fibroadenoma metanéfrico. É um tumor bifásico constituído de componente descrito no adenoma metanéfrico e de componente estromatoso de células fusiformes com áreas hiper e hipocelulares (Fig. 1.7). O arranjo pode ser storiforme ou hemangiopericitoma-símile. Esta variante histológica é mais frequente em crianças com um pico de 7 anos de idade mas também pode ocorrer em adultos. Em imunoistoquímica, o componente estromatoso é CD34+.

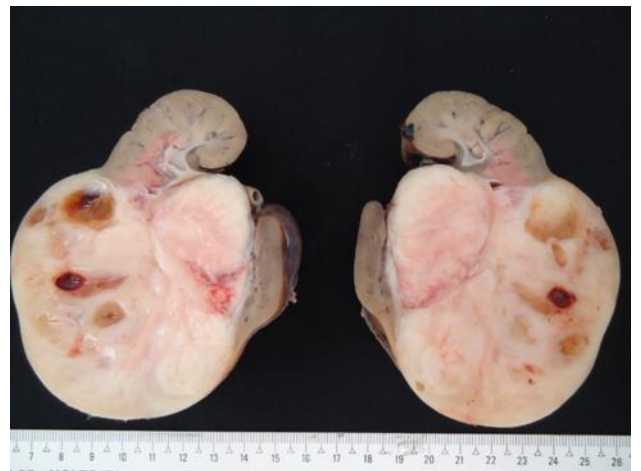


Fig.1.6a Fibroadenoma metanéfrico.