

Athanase Billis

**UROLOGIA
CIRÚRGICA**

Athanase Billis

**UROPATHOLOGIA
CIRÚRGICA**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Billis, Athanase

Uropatologia cirúrgica [livro eletrônico] /
Athanase Billis. -- 1. ed. -- Campinas, SP :
Ed. do Autor, 2024.

PDF

Bibliografia.

ISBN 978-65-01-01336-7

1. Neoplasias - Diagnósticos - Manuais
2. Neoplasias - Tratamento - Manuais 3. Patologia
clínica 4. Próstata - Doenças 5. Próstata -
Doenças - Diagnóstico I. Título.

24-205235

CDD-616.65

Índices para catálogo sistemático:

1. Uropatologia : Ciências médicas 616.65

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

**Este livro é dedicado à minha esposa Dora, aos meus filhos
George, Cristiane e Felipe e aos netos Luca, Alexandre, Marina
e Mariana**



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 137 trabalhos em periódicos listados no PubMed, 32 capítulos de livros e 10 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

APRESENTAÇÃO

É uma satisfação imensurável para o professor poder transpor o seu conhecimento e experiência em um livro. Não é preciso enfatizar a importância de um livro como fonte de conhecimento e, particularmente em Anatomia Patológica, auxílio inestimável na identificação e diagnóstico das lesões no rotina do anatomopatologista.

Este livro é a fase final de uma série desde o primeiro “Uropatologia, Próstata. Guia prático para o diagnóstico anatomopatológico” publicado em 1997 o qual teve 4 edições. A ele se seguiu “Uropatologia. Diagnóstico histopatológico de tumores e lesões pseudotumorais” em 2019 no qual foram incluídos os demais órgãos do trato geniturinário: rim, pelve renal, ureter e bexiga, testículo e pênis.

Agora, “UROLOGIA CIRÚRGICA” é o texto completo incluindo lesões neoplásicas e não neoplásicas de todos os órgãos do trato geniturinário e, para grande satisfação pessoal, a primeira publicação brasileira com este conteúdo.

Estão incluídas 860 imagens de alta qualidade, 32 tabelas e 768 referências. A par da evolução contínua e extensa dos tumores do trato geniturinário e dos tumores renais em particular, estão no texto as novas entidades incluídas na 5ª edição do livro de classificação de tumores do sistema urinário e genital masculino da Organização Mundial da Saúde.

O livro, como todas as publicações que o precederam, tem como objetivo primordial ser um auxílio prático e objetivo no diagnóstico da grande maioria das lesões tumorais ou não tumorais em Uropatologia na rotina do dia a dia do anatomopatologista.

Athanase Billis

Campinas,SP 2024

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

SUMÁRIO

RIM

- 1- LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS...1
- 2- LESÕES NEOPLÁSICAS...19

PELVE RENAL, URETER, URETRA E BEXIGA

- 3- LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS...63
- 4- LESÕES NEOPLÁSICAS...78
 - PELVE RENAL E URETER...78
 - URETRA...80
 - Masculina...80
 - Feminina...81
 - BEXIGA...86

PRÓSTATA

- 5- LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS...111
- 6- LESÕES NEOPLÁSICAS...143

TESTÍCULO E REGIÃO PARATESTICULAR

- 7- LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS...215
- 8- LESÕES NEOPLÁSICAS...230
 - TESTÍCULO...230
 - REGIÃO PARATESTICULAR...248

PÊNIS E ESCROTO

- 9- LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS...255
- 10- LESÕES NEOPLÁSICAS...261
 - PÊNIS...261
 - ESCROTO...269

REFERÊNCIAS...272

ÍNDICE ALFABÉTICO...302

1. RIM

LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Agenesia. É a completa ausência do rim que pode ser unilateral e, mais raramente, bilateral. Pode ser esporádica ou em associação com outras síndromes ou anormalidades do próprio trato geniturinário. Agenesia bilateral pode estar associada com a síndrome de Potter a qual está associada com óbito intraútero ou morte logo após o nascimento por insuficiência respiratória. Pacientes com agenesia unilateral podem ser assintomáticos e a anomalia ser descoberta somente na idade adulta. O rim contralateral em geral mostra hipertrofia.

Hipoplasia. Corresponde a rins que são significativamente menores que o normal. São normalmente diferenciados e admite-se que resultem de indução metanéfrica insuficiente.

Rim Ask-Upmark. É considerado uma forma de hipoplasia segmentar. Pode ser uni ou bilateral, em crianças ou adultos, em homens ou mulheres mais frequentemente em mulheres (Arant et al,1979). Frequentemente associado com HAS que seria curada pela nefrectomia (Babin et al,2005).

Inicialmente era considerado anomalia congênita. Hoje a atrofia segmentar é considerada secundária à pressão exercida pelo refluxo de urina e infecção (Figs.1.1 e 1.2). Há também autores que consideram a atrofia segmentar secundária a um desenvolvimento anormal da vascularização renal (o segmento atrofico seria irrigado por um vaso pequeno).



Fig.1.1 Rim Ask-Upmark. Notar a atrofia do parênquima na porção média do rim caracterizada por uma depressão nesta localização.

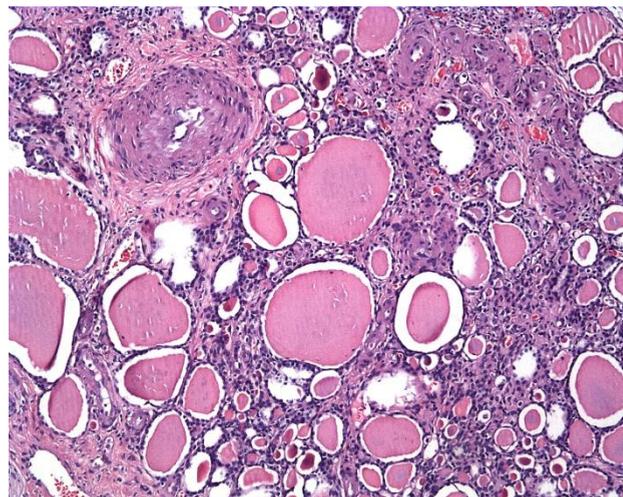


Fig.1.2 Rim Ask-Upmark. Área de atrofia do parênquima renal notando-se vasos com espessamento da parede, fibrose intersticial, tireoidização tubular e, não raro, ausência de glomérulos nesta área atrofica.

Rim em ferradura. A fusão entre os rins ocorre ao nível do polo inferior podendo haver associação com outras anormalidades. A frequência de carcinoma em rim em ferradura é semelhante aos rins sem fusão, mas há uma aparente maior frequência de tumores neuroendócrinos em rins em ferradura (Krishnan et al,1997, Hansel et al,2007c).

Duplicação pieloureteral. A duplicação ureteral (Fig.1.3) pode estar associada a duplicação do sistema pielocalicinal havendo portanto duas unidades excretoras. O ureter de uma das unidades, geralmente a superior, pode ter inserção anômala na bexiga ou fora dela resultando estenose ou refluxo vesicoureteral sendo uma das causas de infecções de repetição em crianças. Não é raro recebermos como peça cirúrgica a unidade superior de uma duplicação pieloureteral a qual mostrará hidrúreter, hidronefrose e pielonefrite eventualmente associada com displasia renal cística (Rodrigues Netto Jr et al,1988).



Fig.1.3 Duplicação pieloureteral.

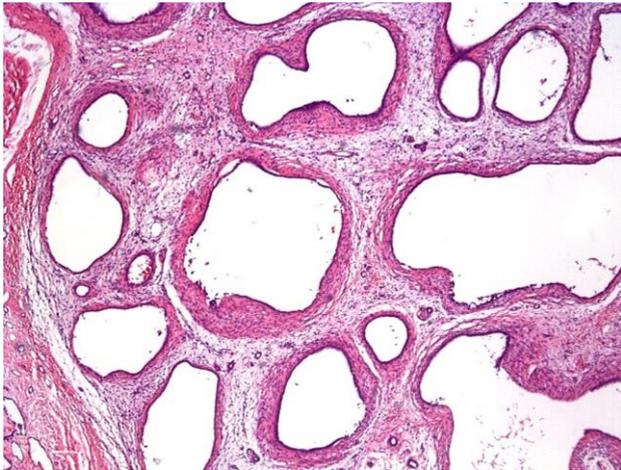


Fig.1.4 Displasia renal cística. Área com dilatação cística tubular.

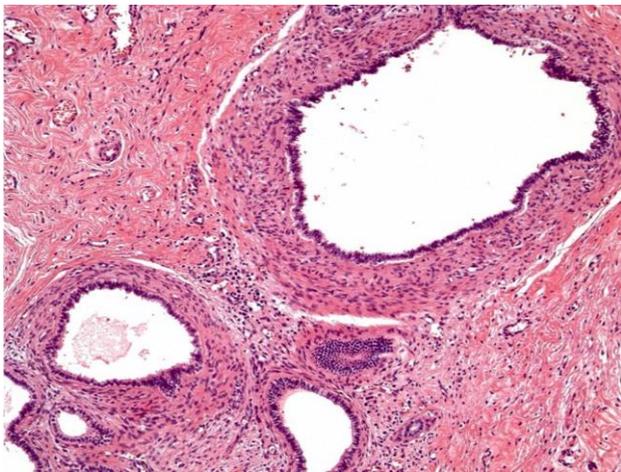


Fig.1.5 Displasia renal. Colarinho fibromuscular envolvendo, caracteristicamente, túbulo dilatado.

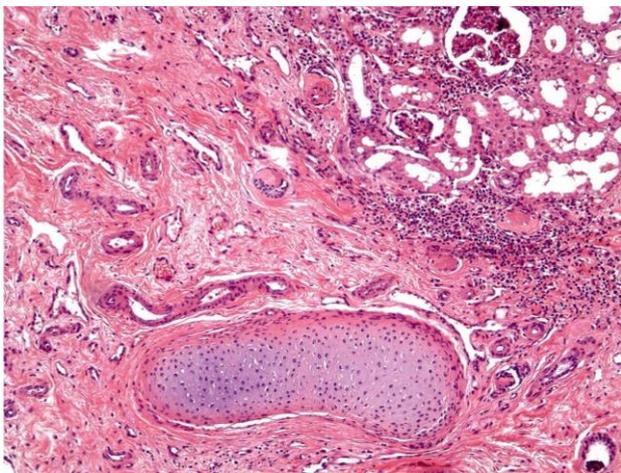


Fig.1.6 Displasia renal. Presença de tecido cartilaginoso.

Displasia renal cística. A patogênese desta lesão parece estar relacionada com obstrução ou refluxo urinário. A lesão estaria relacionada com organização e diferenciação anormais do metanefro.

Microscopia. Além dos cistos de diferentes tamanhos (Fig.1.4) observam-se, caracteristicamente, ductos primitivos envolvidos por um colarinho fibromuscular (Fig.1.5). Focos de cartilagem (Fig.1.6) podem ser encontrados mas não em todos os casos (Bernstein,1971, Terai et al,1995).

Hidronefrose. É a dilatação do sistema pielocalicial com atrofia progressiva do parênquima renal decorrente de um obstáculo ao livre fluxo da urina. A dilatação do ureter denomina-se hidrúreter. São causas de obstrução: cálculos, estenose congênita da junção pieloureteral (Fig. 1.7), estenose congênita da junção vesicoureteral, válvula de uretra posterior, inserção anômala do ureter na bexiga resultando refluxo vesicoureteral, gravidez, hiperplasia nodular da próstata, neoplasias (carcinoma urotelial da pelve, ureter ou bexiga, adenocarcinoma da próstata e neoplasias que secundariamente infiltram os meatos ureterais como por ex. o carcinoma do colo uterino), bexiga neurogênica (Fig.1.8) e litíase (Fig.1.11) para citar as causas mais frequentes.

A estenose congênita da junção pieloureteral (denominada JUP pelos urologistas), é a causa mais frequente de hidronefrose em crianças (Fig.1.7). A fisiopatologia da obstrução associada a esta lesão não é conhecida. Um trabalho associou a células intersticiais de Cajal à obstrução (Solari et al,2003). As células intersticiais de Cajal, que são c-kit positivas em imunistoquímica, são células que facilitam a propagação ativa de eventos elétricos mediando a neurotransmissão. Os autores investigaram a expressão de células c-kit positivas na camada muscular ao nível da JUP de espécimes sem e com estenose e observaram uma redução numérica significativa destas células em casos de estenose. Os autores concluem que a densidade reduzida destas células na estenose pieloureteral pode ter papel na falha de transmissão às ondas peristálticas ao longo da JUP.

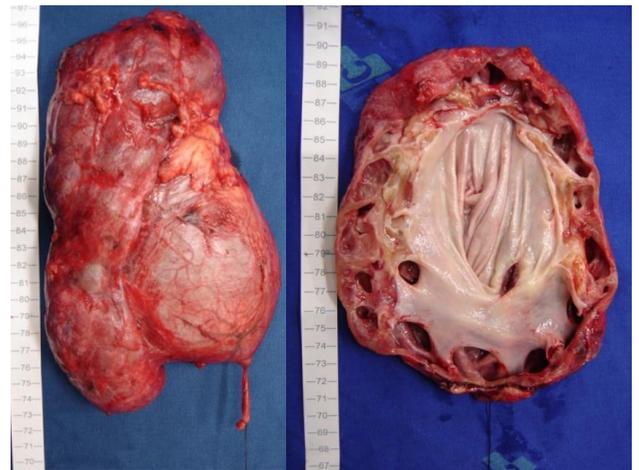


Fig.1.7 Hidronefrose secundária a estenose da junção ureteropielica (JUP). À direita, atrofia acentuada do parênquima renal.

2-RIM LESÕES NEOPLÁSICAS

TUMORES RENAIIS 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.2.1) 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 et al,2016). Tumores constituídos histologicamente de células claras ou cromófolas independente do tamanho são sempre considerados malignos.

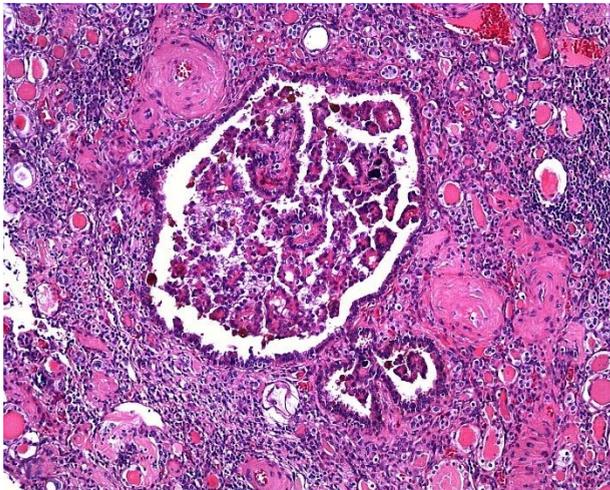


Fig.2.1 Adenoma papilífero em rim terminal de paciente em hemodiálise.

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 estromatoso 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

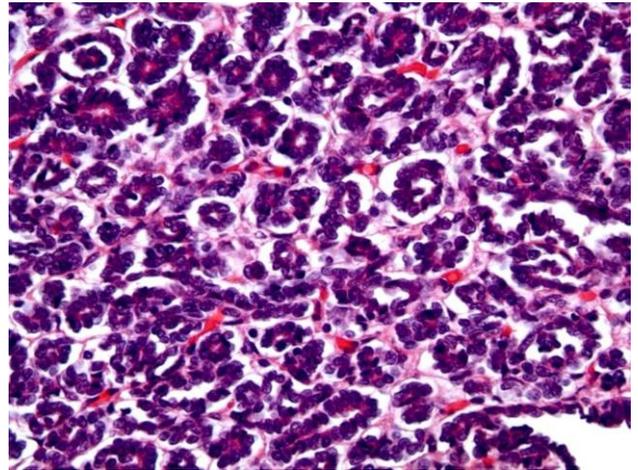


Fig.2.2 Adenoma metanéfrico. Arranjo típico de pequenos túbulos lembrando “rosquinhas”.

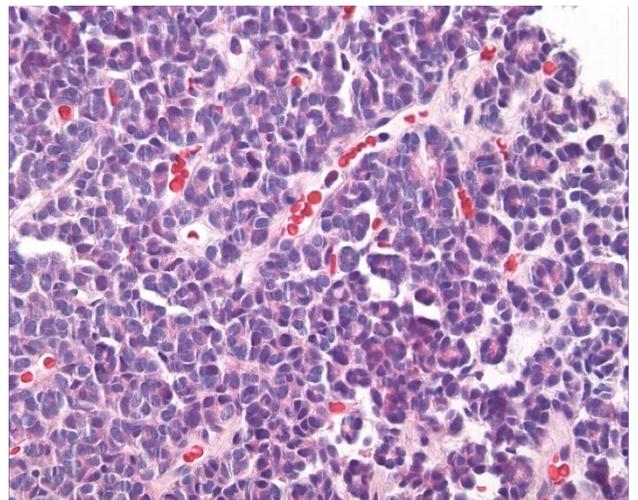


Fig.2.3 Adenoma metanéfrico. Notar a uniformidade dos núcleos e a ausência de figuras de mitose.

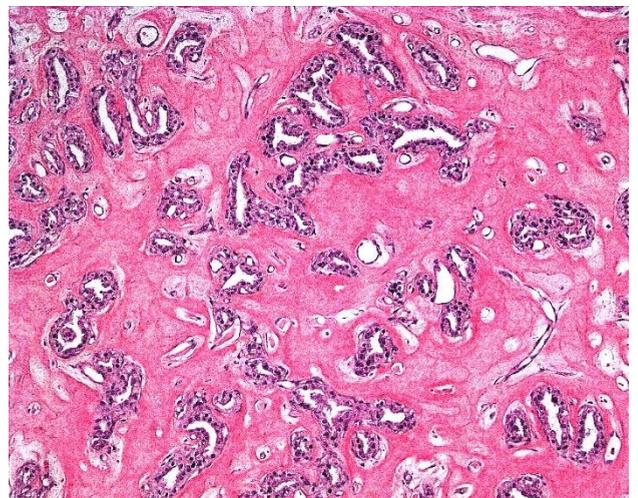


Fig.2.3a Adenoma metanéfrico com ácinos de formato tubular em estroma hialinizado.

monótonos e sem atipias (Figs.2.2 e 2.3). Mais raramente o arranjo tende a tubular (Fig.2.3a). O estroma pode ser frouxo ou denso inclusive hialinizado. Focos de calcificação ou mesmo ossificação pode ser vistos e figuras de

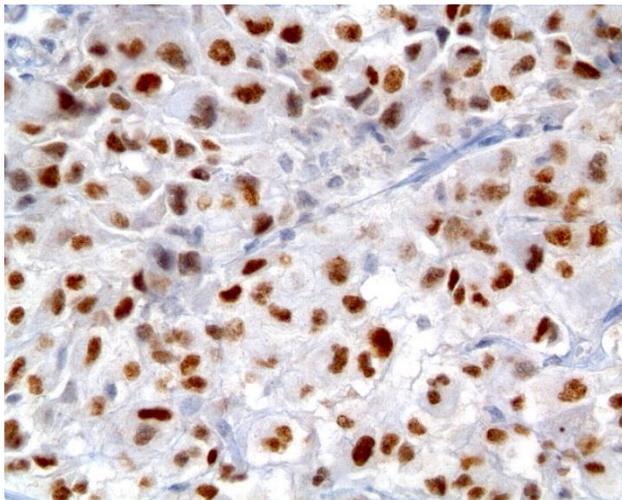


Fig. 2.21i Carcinoma renal de células claras positivo para PAX 8.

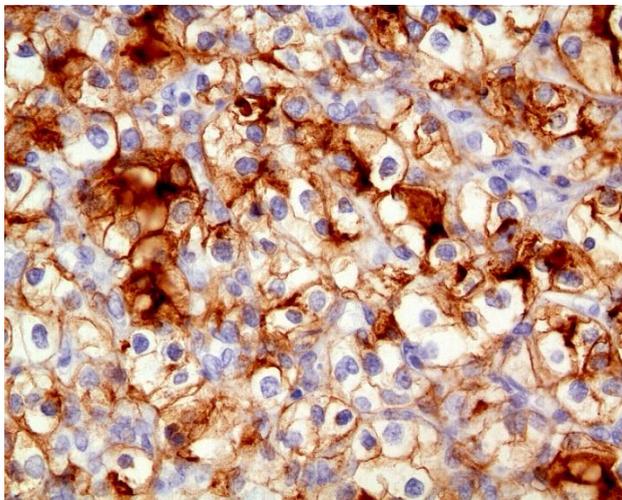


Fig.2.21j Carcinoma renal de células claras positivo para CD10.

Gradação histológica. Há dois sistemas de gradação para o carcinoma renal convencional: o sistema Fuhrman e o preconizado pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP). O sistema Fuhrman foi proposto em artigo publicado em 1982 quando a primeira autora ainda era residente e é o mais utilizado (Fuhrman et al,1982). O sistema proposto pela ISUP (Delahunt et al,2013) foi incluído na edição de classificação de tumores da OMS de 2016 (Moch et al., 2016). A Tab.2.2 mostra os critérios de gradação de Fuhrman e a Tab.2.3 da ISUP. A Fig.2.21k ilustra o sistema Fuhrman. É importante notar que no sistema ISUP, havendo presença de diferenciação rabdoide (Fig.2.21l) e/ou sarcomatoide (Fig.2.21m), o grau histológico será 4

Tabela 2.2 Gradação histológica do carcinoma renal convencional no sistema Fuhrman.

Grau 1: núcleos pequenos e arredondados com nucléolos inconspícuos ou ausentes
 Grau 2: núcleos levemente irregulares com nucléolos visíveis em aumento de 400x
 Grau 3: núcleos obviamente irregulares com nucléolos proeminentes visíveis em aumento de 100x
 Grau 4: semelhante ao grau 3 mas com núcleos bizarros, frequentemente multilobados e cromatina compactada

Tabela 2.3 Gradação histológica do carcinoma renal convencional no sistema proposto pela ISUP.

Grau 1: nucléolos basófilos inconspícuos ou pequenos e visíveis em aumento de 400x
 Grau 2: nucléolos eosinófilos e proeminentes em aumento de 400x mas inconspícuos em aumento de 100x
 Grau 3: nucléolos claramente vistos como proeminentes em aumento de 100x
 Grau 4: a) morfologia sarcomatoide; b) morfologia rabdoide; c) pleomorfismo nuclear extremo; ou d) células tumorais anaplásicas gigantes

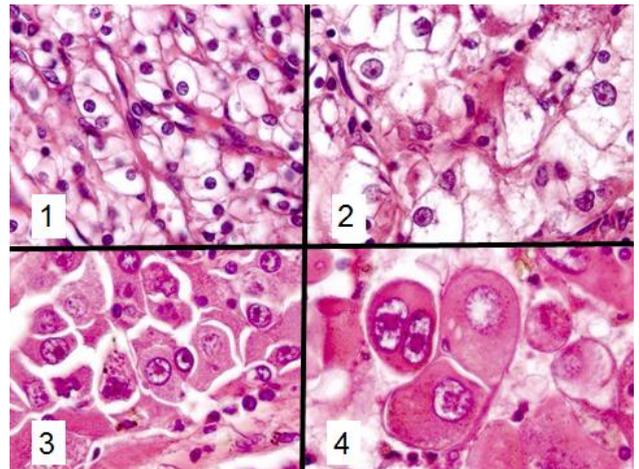


Fig.2.21k – Os 4 graus de Fuhrman.

Os dois sistemas de gradação histológica se aplicam nos carcinomas convencionais podendo também ser aplicada nos carcinomas papilíferos. Não são de aplicação usual em outros tipos histológicos e no carcinoma cromóforo não devem ser aplicados. Não há consenso se o grau pior deve ser utilizado mesmo que seja visto num pequeno foco. Assim, quando dois graus coexistirem no mesmo tumor, dois números podem ser utilizados indicando o primeiro número o grau visto em maior extensão tumoral e o segundo na menor. Ex. Fuhrman grau 1-2, ISUP 2-3 etc.

Outros tumores oncocíticos/eosinofílicos renais.

Neste grupo heterogêneo estão incluídos tumores que não se enquadram nos critérios diagnósticos do oncocitoma, carcinoma renal cromóforo ou outros tipos de tumores com feições citoplasmáticas eosinófilas. A maioria destes tumores são de baixo grau e diagnosticados incidentalmente. Podem ser esporádicos ou associados a síndromes.

Evidências recentes sugerem que dois tumores emergentes podem fazer parte deste grupo heterogêneo: o tumor oncocítico de baixo grau (LOT) e o tumor eosinofílico vacuolizado (EVT).

O tumor oncocítico de baixo grau (LOT) é esporádico mas há raros casos relatados em pacientes com esclerose tuberosa. Não preenche critérios completamente nem para oncocitoma nem para carcinoma de células cromóforas eosinófilas sendo seu comportamento indolente. Em imunistoquímica é CK7 positivo mas c-kit negativo e uniformemente positivo para GATA-3 (Trpkov et al,2019, Trpkov et al,2021).

O tumor eosinofílico vacuolizado (EVT) é esporádico existindo apenas um caso descrito em associação com esclerose tuberosa. Ocorre em qualquer idade, mais frequentemente em mulheres e até o momento é descrito como de comportamento indolente. O tumor é sólido não mostrando cistos e a superfície de corte de cor parda, ocre ou marrom. Na microscopia o arranjo é sólido ou em ninhos com áreas tubulocísticas focais, o citoplasma é eosinofílico/oncocítico com frequentes vacúolos intracitoplasmáticos não raro volumosos, os núcleos são redondos ou ovalados frequentemente com nucléolos volumosos e a membrana citoplasmática chama à atenção por ser proeminente. Na imunistoquímica mostra frequente positividade para catepsina K, c-kit e CD10 (Chen et al.2019, Trpkov et al,2021).

Neste grupo de tumores com feições oncocíticas ou eosinófilas não podem ser incluídos e confundidos tumores distintos e com características morfológicas bem definidas: oncocitoma, carcinoma renal cromóforo, carcinoma renal misto oncocitoma/cromóforo associado à síndrome de Birt-Hogg-Dubé, angiomiolipoma epiteloide, carcinoma renal associado à deficiência de succinato-desidrogenase, carcinoma renal associado à deficiência de fumarato-hidratase, carcinoma renal associado à translocação cromossômica e o carcinoma renal de células eosinofílicas sólido e cístico (ESC).

MAIS AGRESSIVOS

Carcinoma renal associado à deficiência de hidratase-fumarato.

É tumor muito agressivo e já metastático por ocasião do diagnóstico em cerca de 50% dos casos. Em uma casuística de 32 pacientes, a média de idade foi de 43 anos (18 a 69 anos) sendo a relação homens/mulheres de 2:1.

A neoplasia pode ser esporádica ou associada à *leiomiomatose hereditária*; esta última está associada com

leiomiomas uterinos e/ou leiomiomas cutâneos (Merino MJ, 2007).

É neoplasia de herança autossômica dominante, ocorrendo mutação no gene 1q42 que codifica a hidratase-fumarato. A mutação afeta a expressão da hidratase-fumarato que é uma enzima do ciclo de Krebs; a fosforilação oxidativa não ocorre e as células mostram desvio metabólico para glicólise aeróbica. A inativação da hidratase-fumarato leva a um acúmulo do seu substrato fumarato o qual propicia uma succinação proteica aberrante resultando altos níveis de resíduos de cisteína [S-(2-succino-cisteína (2SC)].

O substrato fumarato é um oncometabólito cuja superexpressão impede a função do fator de indução de hipóxia prolil-hidroxilase resultando altos níveis de HIF1 α (fator de transcrição de vários genes associados à hipóxia: VEGF, PDGF e GLUT1. Em imunistoquímica a combinação de ausência da enzima e a presença de resíduos de cisteína têm alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico deste carcinoma.

Macroscopia. Ao contrário da maioria dos tumores hereditários a neoplasia se apresenta como massa tumoral única e unilateral. Pode ser cística, sólida e homogênea ou predominantemente cística com áreas sólidas. O diâmetro varia de 2,5 a 12 cm.

Microscopia. O arranjo mais frequente e sempre presente é papilífero com células de citoplasma eosinófilo semelhantes ao carcinoma renal papilífero tipo 2 (Fig.2.33). Feição peculiar não rara é presença de tecido fibroso denso ou hialinizado no estroma alargando as hastes papilíferas (Fig.2.34). Um aspecto celular distinto é presença de nucléolos proeminentes, em geral eosinófilos, margeados por halo claro conferindo aspecto de inclusão viral ao núcleo (Fig.2.35). Este aspecto nuclear, entretanto, não é difuso. Em muitas áreas, notadamente sem arranjo papilífero, os nucléolos são inconspícuos.

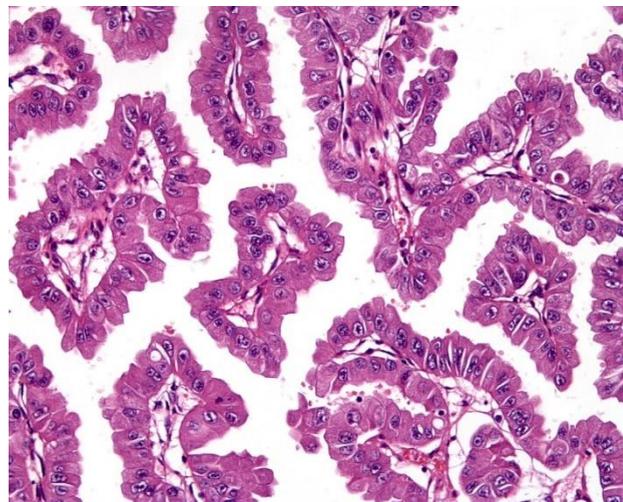


Fig.2.33 -Carcinoma renal associado à deficiência de hidratase-fumarato. Arranjo papilífero de células com citoplasma eosinófilo semelhante ao carcinoma renal papilífero tipo 2.

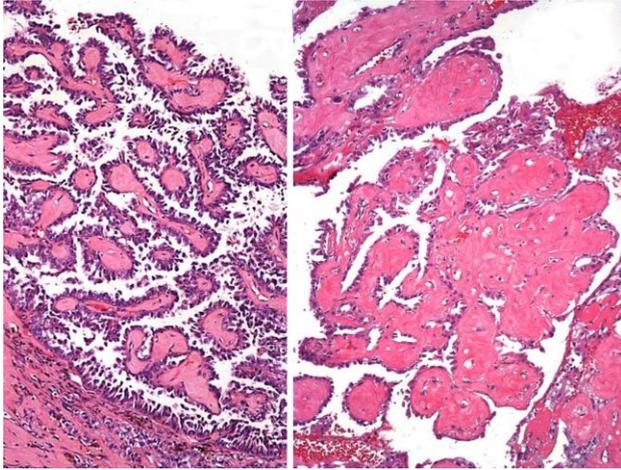


Fig.2.34 -Hastes papilíferas alargadas por tecido fibroso denso ou hialinizado.

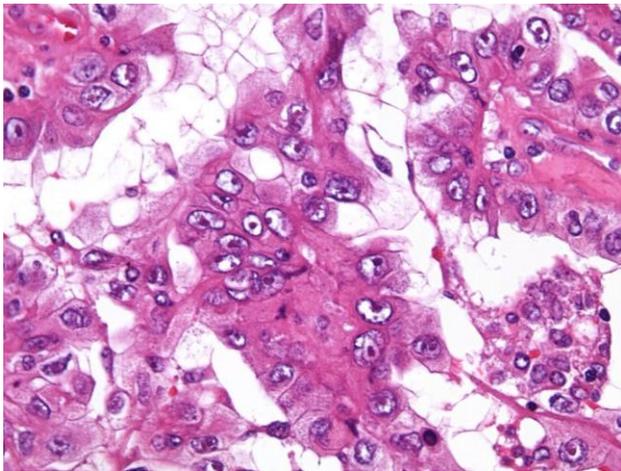


Fig.2.35 -Aspecto peculiar dos núcleos mostrando nucléolos proeminentes, em geral eosinófilos, margeados por halo claro conferindo ao núcleo aspecto de inclusão viral.

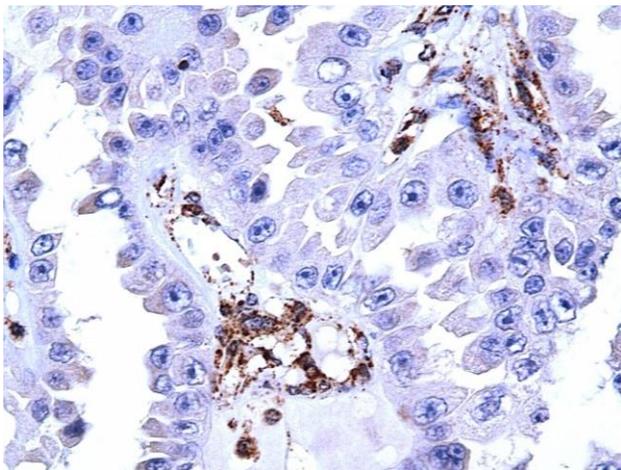


Fig.2.36 Imunoistoquímica mostrando células tumorais negativas para a enzima hidratase-fumarato. As células endoteliais do estroma são o controle interno positivo.

Além do arranjo papilífero outras feições histológicas podem ser vistas focalmente: cistos, projeções papilíferas intracísticas, arranjo sólido ou tubular, células de citoplasma claro ou espumoso, diferenciação rabdoide ou sarcomatoide, arranjo tubulocístico semelhante ao carcinoma renal tubulocístico, necrose hemorrágica, infiltrado inflamatório linfocitário, figuras de mitose e necrose hemorrágica.

Imunoistoquímica. O diagnóstico é feito demonstrando a ausência da enzima hidratase-fumarato (Fig.2.36). Em casos raros em que a hidratase-fumarato é positiva, o diagnóstico é feito demonstrando a presença de resíduos de cisteína [S-(2-succino-cisteína (2SC)]. É positivo também para PAX8.

Nós publicamos a primeira série brasileira de três pacientes com esta neoplasia todos do sexo feminino variando a idade de 35 a 45 anos (Billis et al,2022). As três pacientes tinham metástases por ocasião do diagnóstico e nas três havia história de leiomiomas uterinos o que pode indicar possível associação com leiomiomatose hereditária. Nos três casos, chamou à atenção presença de canibalismo, emperipolese de linfócitos em células tumorais e autofagia deficiente caracterizada por células mostrando material eosinófilo intracitoplasmático positivas para p62. Estes achados no carcinoma associado à deficiência de hidratase-fumarato não tinham sido descritos anteriormente. O significado prognóstico destes achados deve ser checado em grandes séries de casos no intuito de eventualmente influenciar a estratégia do tratamento deste tumor muito agressivo.

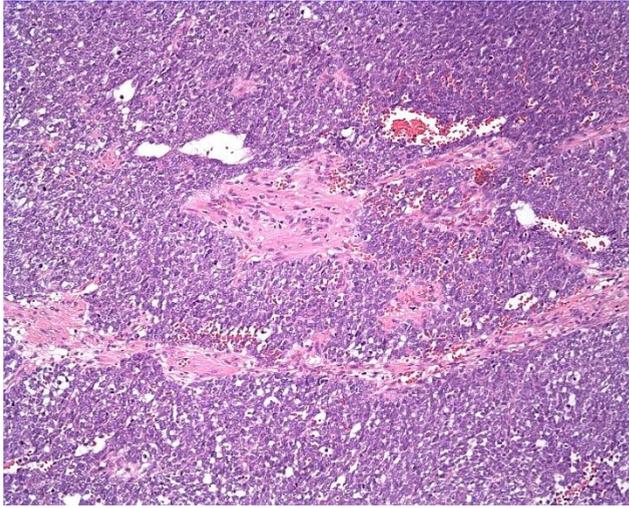
Carcinoma medular deficiente de SMARCB1 (INI-1).

Foi descrito um tumor com feições semelhantes ao ductal denominado *carcinoma medular* observado em pacientes com anemia falciforme ou, mais frequentemente, com traço falciforme (Davis et al,1995b). Suspeita-se deste tumor quando na lâmina observamos hemácias falcizadas. É interessante observar que a falcização não ocorre em cortes de congelação mas, sim, nos cortes de parafina por causa do pH ácido do formol.

É uma neoplasia rara que se origina na camada medular, cresce rapidamente de forma infiltrativa e é considerado o tumor renal mais agressivo. Quase todos os pacientes morrem da doença dentro de alguns meses após o diagnóstico. Foram relatados 7 casos num estudo multi-institucional realizado no Brasil (Watanabe et al,2007).

Observou-se a existência de tumores com deficiência de expressão de SMARCB1 (INI-1), mas não associados com anemia ou traço falciformes. Assim, hoje, este tumor é classificado no grupo dos tumores molecularmente relacionados como tumor associado à deficiência de SMARCB1.

Macroscopia. Origina-se da camada medular variando o diâmetro de 4 a 12 cm sendo a média de 7 cm. Há forte predileção para o lado direito. A superfície de corte tende ao branco-acinzentada e com focos de necrose (Fig.2.37).



g.2.96 Tumor de Wilms monofásico blastematoso.

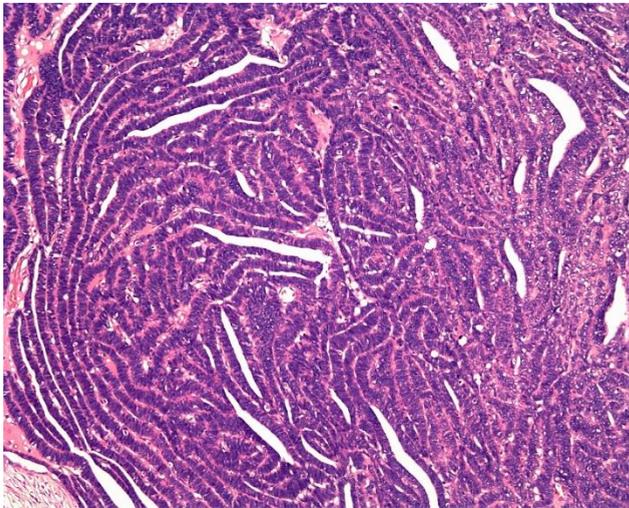


Fig.2.97 Nefroblastoma monofásico epitelial em adulto.

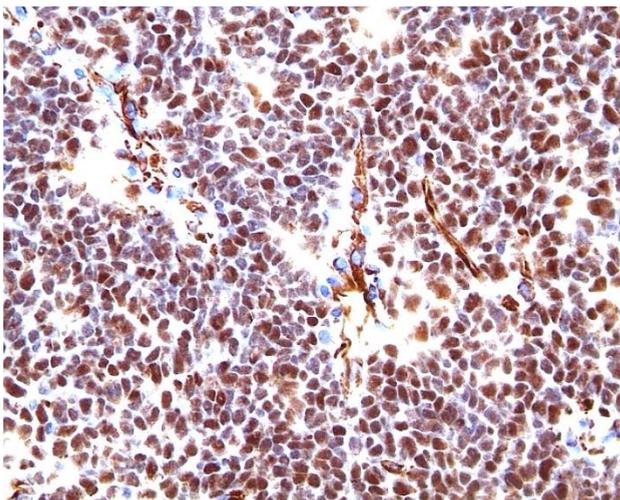


Fig.2.98. Nefroblastoma. Imunoistoquímica positiva para WT1.

ores monofásicos, exclusi

vamente com componente blastematoso (Fig.2.96) ou epitelial (Fig.2.97) podem apresentar maior dificuldade diagnóstica notadamente quando em adultos.

Imunoistoquímica. O tumor é positivo para o WT1 sendo restrito aos componentes blastematoso e epitelial mas não ao estroma (Fig.2.98). No diagnóstico diferencial com adenoma metanefrítico este marcador é comum aos dois tumores, entretanto, o CD57 é positivo apenas no adenoma metanefrítico.

Nefroblastoma anaplásico. A presença de anaplasia deve ser relatada no laudo bem como a sua extensão. Tem sido definida como presença de células com núcleos muito volumosos e hiper cromáticos e figuras de mitose atípicas (Fig.2.99). Este achado tem impacto prognóstico e implica em esquema terapêutico diferenciado.

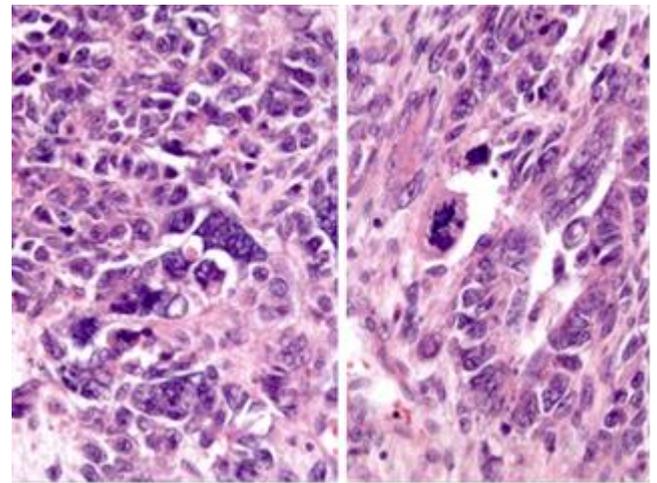


Fig.2.99 Nefroblastoma anaplásico. Núcleos volumosos à esquerda e figura de mitose atípica à direita.

Nefroblastoma pós-quimioterapia. É muito sensível à quimioterapia. Assim se a quimioterapia preceder a nefrectomia pode ser difícil identificar tecido neoplásico viável ou mesmo pode não mais estar presente. Pós-quimioterapia pode ocorrer necrose, fibrose, depósitos de hemossiderina, focos de células xantomatosas e maturação dos componentes blastematoso, epitelial e estromatoso do tumor; neste último, a diferenciação mais frequente é para tecido muscular esquelético (Fig.2.100).

As metástases ocorrem preferencialmente pelas vias sanguínea e linfática. Pela via sanguínea são acometidos preferencialmente os pulmões, fígado, ossos e peritônio; pela via linfática aos linfonodos regionais. À semelhança do carcinoma de células renais, o tumor de Wilms também tem tendência para invadir a veia renal. Induzidas pelo tratamento podem ocorrer alterações histológicas também nas metástases que incluem maturação epitelial e do estroma.

Tabela 2.4 TUMORES RENAIIS – IMUNOISTOQUÍMICA

1	Ca. renal papilífero	Racemase +; CK7+ (80% no tipo1 e 20% no tipo2); 34βE12+; CD10+; PAX8+; PAX2+
2	Adenoma metanéfrico	CD57+; WT1 +; PAX8+; PAX2 +; proteína S-100 +; CK7 -; racemase -
3	Fibroadenoma metanéfrico e tumor estromatoso metanéfrico	Componente epitelial no fibroadenoma metanéfrico semelhante ao adenoma metanéfrico; componente estromatoso positivo para CD34 em ambos
4	Nefroblastoma (Tumor de Wilms)	WT1+ (no componente blastematoso e epitelial)
5	Nefroma cístico	Receptor de estrógeno e/ou progesterona+ (somente em mulheres)
6	Angiomiolipoma	HMB45+; melan A+; 1A4+; catepsina K+
7	Angiomiolipoma epitelióide	HMB45+; melan A+; catepsina K+ 1A4 (variável)
8	Oncocitoma	c-kit (CD117)+; CK7- (ou focal em células isoladas ou algumas agrupadas); mitocôndrias (em ME)
9	Ca. renal cromóforo	c-kit (CD117)+; CK7+ (difuso mas pode ser focal); ferro coloidal+; microvesículas (em ME)
10	Ca. renal de células claras (ou convencional)	AC-IX+; CD10+ (membrana); PAX2+ e PAX8+ (este último preferencial em metástases); RCC+
11	Ca. renal associado à translocação cromossômica	TFE3+ ou TFEB+ PAX8+; AC-IX -/+ Citoqueratinas e EMA: positividade variável Catepsina K+ (na maioria dos tumores t(6:11) e em 60% dos tumores t(Xp11) Melan A e HMB45+ (na maioria dos tumores t(6:11), mas somente em alguns t(Xp11)

12	Ca. renal associado à deficiência de hidratase-fumarato	Hidratase-fumarato -; S-(2-succino)-cisteína+; PAX8+
13	Tumor papilífero de células claras	CK7+; racemase -; PAX2+; PAX8+; AC-IX+ tipo “taça”; CD10 - ou + focal
14	Ca. urotelial da pelve renal	GATA-3+; uroplaquina+
15	Ca. renal mucinoso de células tubulares e fusiformes	racemase+; CK7+, PAX2+
16	Ca. renal associado à doença cística adquirida	racemase+; CD10+; CK7 tipicamente negativo
17	Tumor misto epitelial e estromatoso (MEST)	somente no estroma: actina+; desmina+; CD10+; receptor de estrógeno/progesterona+
18	Carcinoma medular deficiente em SMARCB1	Hemácias falcizadas; SMARCB1 (INI1)-; OCT3/4+ (50% dos casos); AE1/AE3+; EMA+; CEA+; Cam 5.2+
19	Carcinoma ductal	Raro; afastar adenocarcinoma metastático; pesquisar a forma <i>in situ</i> nos ductos coletores de Bellini; 34βE12+; CK7+;PAX8+; INI1+; <i>Ulex europeus</i> +
20	Liomioma/Leiomiossarcoma	Desmina+; 1A4+; caldesmon+
21	Sinoviossarcoma	TLE1 + (nuclear); Bcl2+ (citoplasmático)
22	Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET)	CD99+ (padrão membrana citoplasmática); FLI1+ (nuclear)
23	Tumores neuroendócrinos	Sinaptofisina+; cromogranina+; NSE+; CD56+, CD99+
24	Ca. renal papilífero variante glomeruloide (bifásico)	CK7+; racemase+; PAX8+; EMA+; vimentina+; ciclina D1+ nas células das formações glomeruloides
25	Carcinoma renal com estroma fibroangioleiomiomatoso	CK7+ (difuso); AC-IX+ (padrão membranoso difuso e tipo “taça” em cerca da metade dos casos); CD10+;CAM 5.2+; 34βE12 frequentemente positivo

26	Sarcoma de células claras	Vimentina+; EMA-; ciclina D1+; Bcl2+; Bcl6 (BCOR)+
27	Tumor rabdoide	Vimentina+; EMA+ INI-1 (SMARCB1) negativo; em casos positivos o BRG1 (SMARCA4) pode ser positivo
28	Sarcoma anaplásico (sarcoma associado a mutações DICER-1)	Vimentina+
29	Nefroma mesoblástico	Actina+; desmina+ (raro); CD34 negativo
30	Neoplasia cística multilocular de baixo potencial maligno	Semelhante ao ca. renal de células claras (ou convencional)
31	Carcinoma renal de células eosinofílicas, cístico e sólido (ESC)	CK20+ (difuso ou focal e em raros casos negativo); CK7 -; PAX8 +; catepsina K + (pelo menos focal na maioria dos casos); vimentina +; c-kit -

3-PELVE RENAL, URETER, URETRA E BEXIGA

LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Extrofia vesical. É defeito congênito resultando exposição da mucosa vesical por ausência da parede anterior da bexiga e ventre devido ao fechamento incompleto do mesoderma. Geralmente está associada a outras alterações da pelve e genitália externa sendo mais frequente no sexo masculino (Fig.3.1).

Microscopicamente a mucosa está inflamada podendo estar presentes metaplasia escamosa e cistite crônica glandular usual e intestinal havendo risco para desenvolver adenocarcinoma.

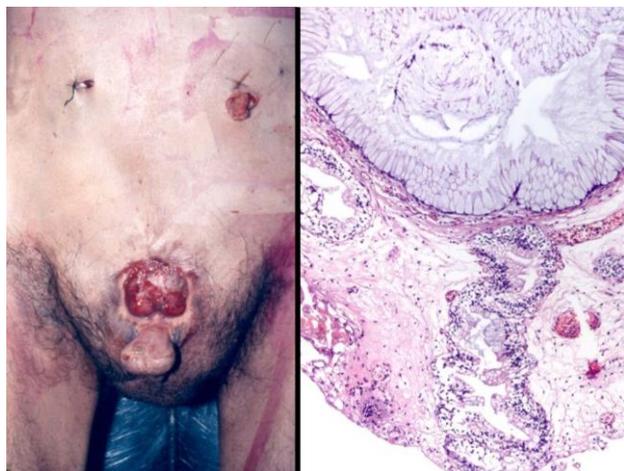


Fig.3.1 Autópsia de paciente com extrofia vesical. Notar a presença concomitante de epispádia em toda a extensão do pênis. O exame microscópico da parede vesical (à direita) revelou cistite crônica glandular intestinal.

Cistos de úraco. Pode ocorrer em qualquer porção do trajeto do úraco e na parede da bexiga (Fig.3.2). São revestidos internamente por epitélio urotelial, cúbico e, mais raramente colunar podendo haver infecção bacteriana. Cistos mais volumosos mostram epitélio achatado. Não devem ser confundidos com o trajeto submucoso do ureter (Fig.3.3). Este último achado pode ser visto em fragmentos do assoalho vesical.

Divertículos. Os divertículos vesicais são classificados em verdadeiros e falsos. Nos primeiros, a camada muscular própria está presente e são congênitos; nos últimos, a camada muscular própria está ausente e são adquiridos. A causa mais frequente de divertículos falsos é dificuldade de esvaziamento vesical na hiperplasia nodular da próstata. O carcinoma urotelial da bexiga pode ter localização em divertículo (Fig.3.4).

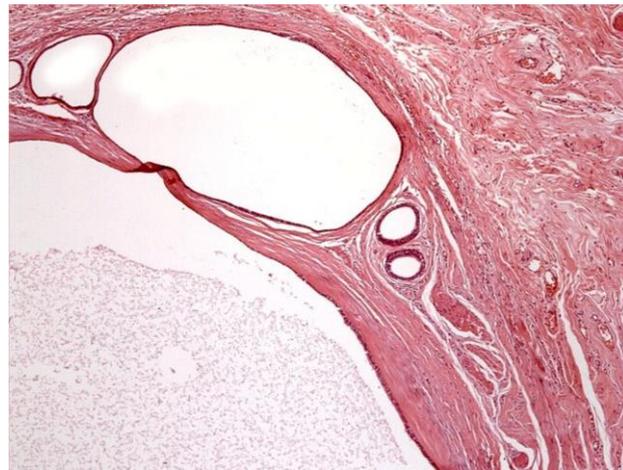


Fig.3.2 Cistos originários de restos de úraco na parede vesical.

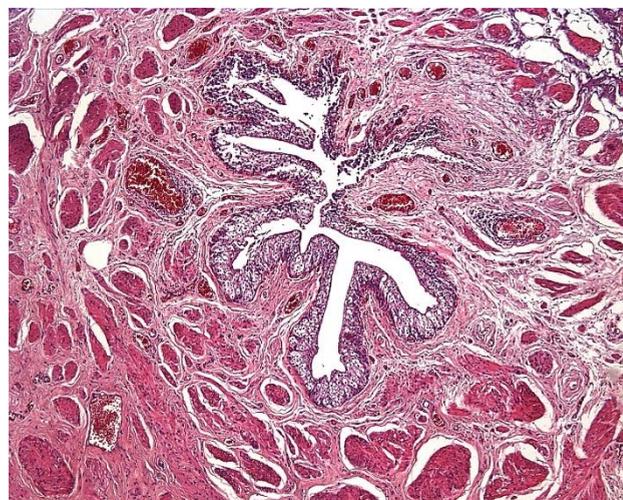


Fig.3.3 Trajeto de ureter submucoso em fragmento do assoalho vesical..

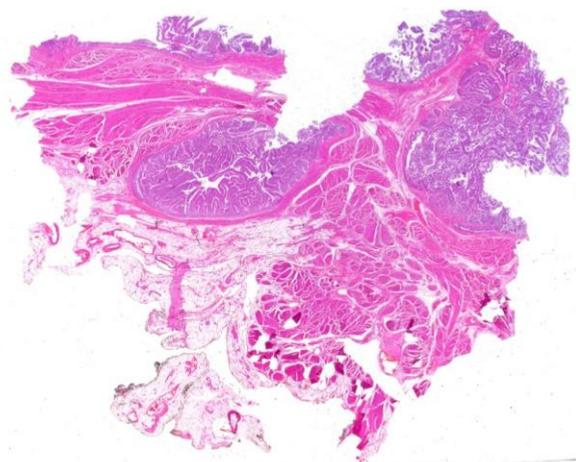


Fig.3.4 Falso divertículo da parede vesical com presença de carcinoma urotelial.

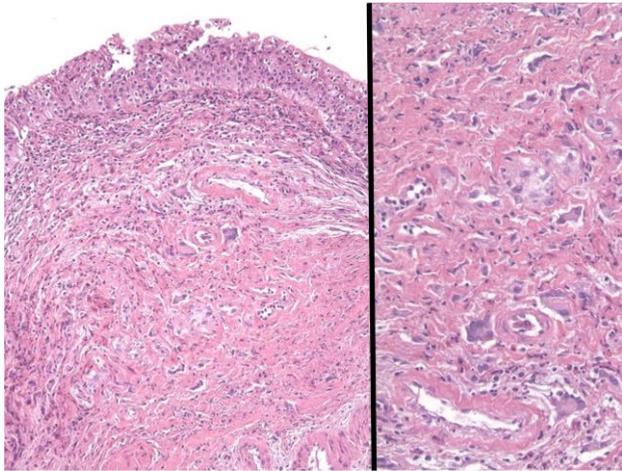


Fig.3.37 Cistite de células gigantes. Presença de numerosas células multinucleadas e de formato estelar no conjuntivo da mucosa.

Cistite actínica. É complicação de radioterapia notadamente para tratamento do câncer de colo uterino. A principal manifestação é hematúria. Quando na requisição consta esta informação o diagnóstico é relativamente fácil. Não existindo esta informação, as lesões que permitirão fazer o diagnóstico incluem: fibrose da mucosa vesical, fibrose da parede e perivascular, infiltrado inflamatório não raro com presença de eosinófilos, trombose vascular decorrente de lesão endotelial e atipias do tipo degenerativo no urotélio e/ou conjuntivo da mucosa (Figs.3.38 e 3.39). Em alguns casos de cistite actínica o urotélio pode mostrar hiperplasia pseudocarcinomatosa que pode ser confundida com carcinoma urotelial invasivo (Figs.3.40 e 3.41) (Baker e Young,2000). A história clínica e os achados concomitantes próprios da cistite actínica ajudam no diagnóstico diferencial: atipias celulares, edema, infiltrado inflamatório com presença de não raros eosinófilos e lesão vascular com trombose. Deve-se atentar ao encontro de espaços de retração por artefato que simula invasão linfática (Fig.3.41).

Hiperplasia pseudocarcinomatosa também pode ocorrer em cistite pós-quimioterapia (Chan e Epstein,2004) bem como em resposta a lesões associadas com isquemia ou irritação crônica (Lane e Epstein,2008b). Um caso observado por nós resultou de fístula enterovesical devido a diverticulite intestinal.

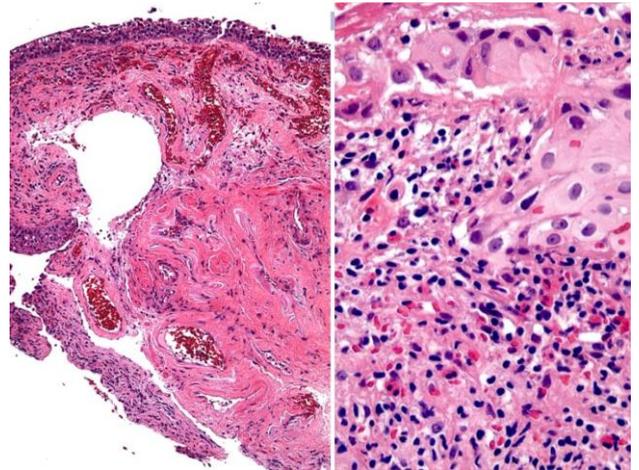


Fig.3.38 Cistite actínica. Fibrose do conjuntivo da mucosa envolvendo vasos e infiltrado inflamatório não raro com presença de eosinófilos.

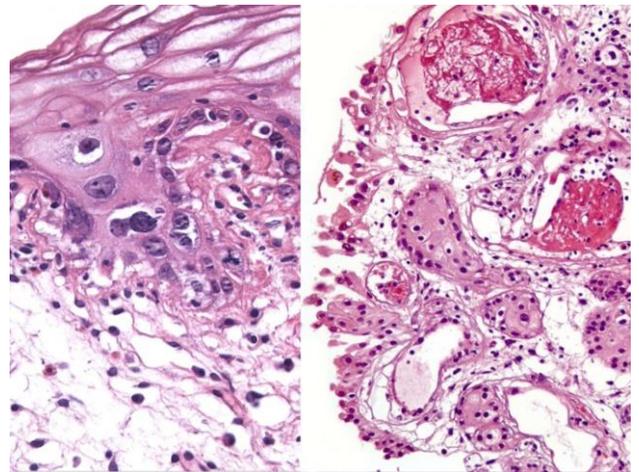


Fig.3.39 Cistite actínica. Atipias celulares no urotélio e trombos vasculares decorrentes de lesão endotelial.

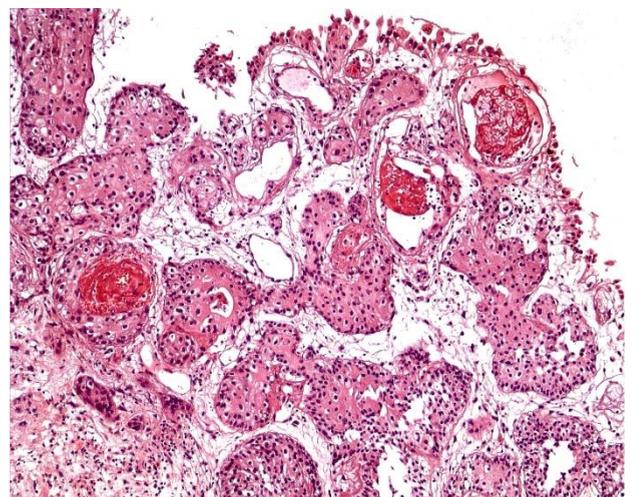


Fig.3.40 Hiperplasia pseudocarcinomatosa associada à cistite actínica.

4. PELVE RENAL, URETER, URETRA E BEXIGA LESÕES NEOPLÁSICAS

PELVE RENAL E URETER

Mais de 90% das neoplasias são malignas originando-se do urotélio que reveste estas estruturas. São mais frequentes em pacientes idosos tendo uma média de incidência de 70 anos. A agressividade destes tumores está relacionada com a graduação histológica (vide neoplasias da bexiga) e, principalmente, com o estadiamento. O prognóstico é muito reservado para carcinomas uroteliais da pelve renal que invadem o parênquima renal.

Papiloma e papiloma invertido. Na bexiga são neoplasias raras sendo ainda mais raras na pelve e no ureter (Fig. 4.1). Os critérios para o diagnóstico são os mesmos descritos na bexiga.

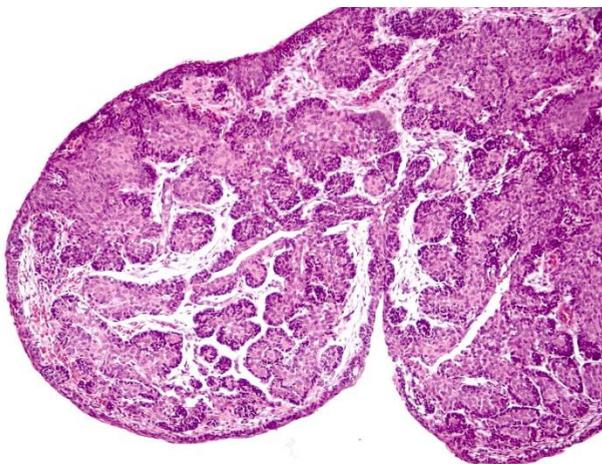


Fig.4.1 Papiloma invertido do ureter.

Carcinoma urotelial. A epidemiologia é semelhante aos carcinomas uroteliais da bexiga. Predominam em homens, são mais frequentes em pacientes idosos, fumantes ou com exposição a cancerígenos industriais. Multifocalidade é frequente. Pacientes com carcinomas da bexiga devem ser estudados quanto à possibilidade de apresentarem concomitantemente carcinomas no trato urinário superior. O estadiamento e a graduação são semelhantes aos da bexiga. À semelhança também dos carcinomas de bexiga, pode haver diferenciação escamosa e glandular. Quando invadem o parênquima renal esta se faz de forma não expansiva de permeio a glomérulos e túbulos (Fig.4.2).

Quando recebemos uma peça de “nefroureterectomia”, mesmo que não conste na requisição de exame anatomopatológico, está implícito que a neoplasia é urotelial da pelve renal tendo concomitantemente ou não neoplasia ureteral. Em alguns casos, entretanto, o diagnóstico de

carcinoma primário da pelve não é feito por imagem e o tumor é interpretado como primário do parênquima renal. Nestes casos o espécime cirúrgico é enviado como simplesmente “nefrectomia”.

Vários achados no exame microscópico fazem suspeitar que o tumor primário não seja do parênquima renal e, sim, urotelial: 1) pleomorfismo celular acentuado e numerosas figuras de mitose; 2) invasão do parênquima renal não expansivo e, sim, infiltrativo de permeio a glomérulos e túbulos; e, 3) diferenciação escamosa (Fig.4.3). Estes achados são altamente compatíveis com carcinoma urotelial que podem ser reforçados voltando ao espécime cirúrgico no intuito de amostrar áreas de carcinoma “in situ” ou microinvasão do urotélio pielocalicinal. A imunohistoquímica para marcadores uroteliais apoiará o diagnóstico.

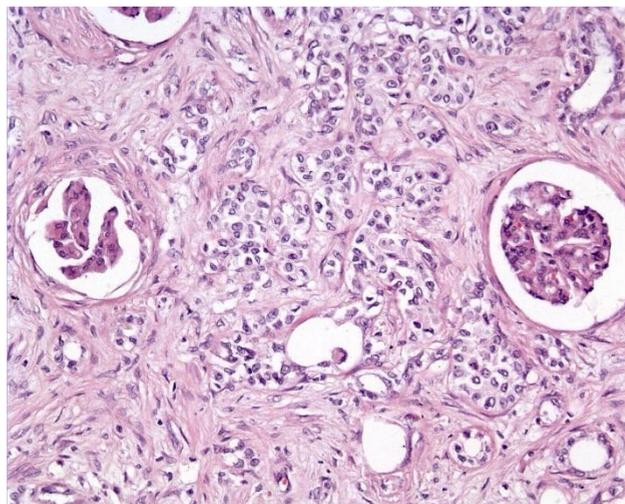


Fig.4.2 Carcinoma urotelial da pelve infiltrando o parênquima renal de modo não expansivo de permeio a glomérulos e túbulos.

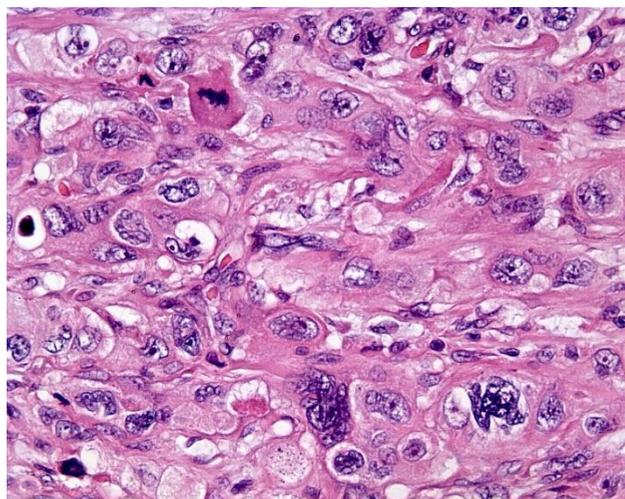


Fig.4.3 Carcinoma urotelial da pelve invasivo no parênquima renal. Notar o acentuado pleomorfismo nuclear, figuras de mitose e a diferenciação escamosa.

Plasmocitoide. É uma variante rara de carcinoma urotelial indiferenciado em que as células mostram núcleo excêntrico produzindo um aspecto semelhante a plasmócitos (Fig.4.47). Pode também ter componente de carcinoma urotelial usual. O diagnóstico diferencial é com plasmocitoma, mieloma múltiplo e linfoma. Macroscopicamente a mucosa vesical pode ter aspecto de “linite plástica”. As células malignas são positivas para citoqueratinas na imunistoquímica. Em alguns casos a neoplasia pode mostrar áreas com células de aspecto em sinete com ou sem produção de muco. Em geral é diagnosticado em estágio avançado sendo de mau prognóstico não raro associado com carcinomatose peritoneal. Deve também ser diferenciado de metástases de células em sinete do trato gastrointestinal e de carcinoma lobular da mama.

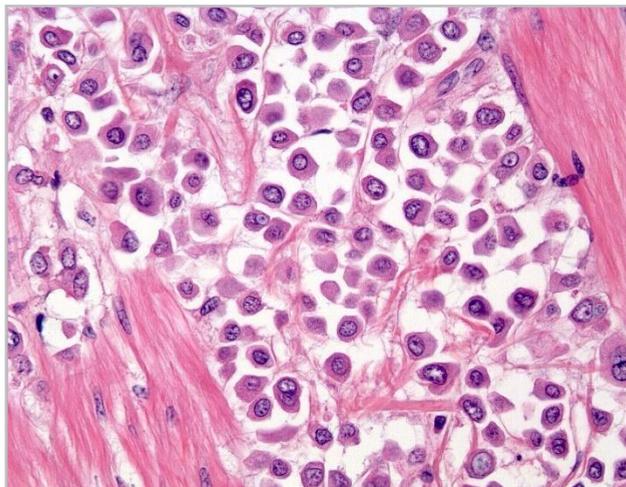


Fig.4.47 Carcinoma urotelial plasmocitoide.

Em "ninhos". Nesta variante rara as células neoplásicas agrupam-se em forma de pequenos ninhos muito semelhantes aos ninhos de von Brunn (Fig.4.48). Apesar da citologia aparentemente benigna é neoplasia agressiva. O diagnóstico diferencial com proliferação benigna é feito principalmente pelo caráter infiltrativo nas porções mais profundas da mucosa ou invasão da camada muscular própria.

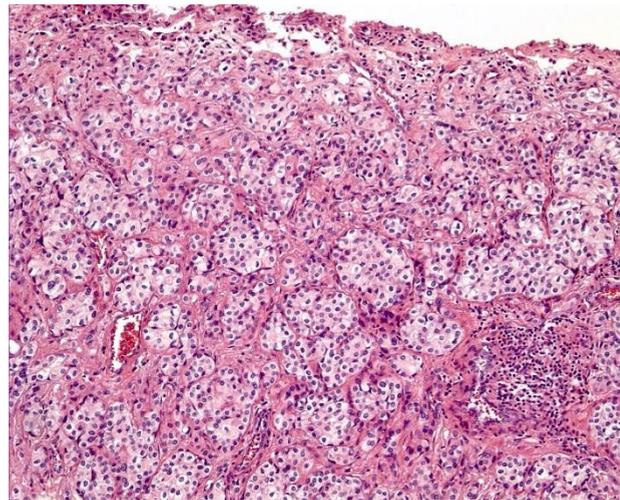


Fig.4.48 Carcinoma urotelial em “ninhos”.

Micropapilar. Nesta variante rara, as células neoplásicas apresentam-se em forma de pequenos agrupamentos sólidos rodeados por espaços devido a artefatos de retração simulando invasão vascular (Fig.4.49). Predomina em homens podendo se apresentar puro ou associado a carcinoma urotelial convencional. É neoplasia de mau prognóstico sendo diagnosticado, em geral, em estágio avançado

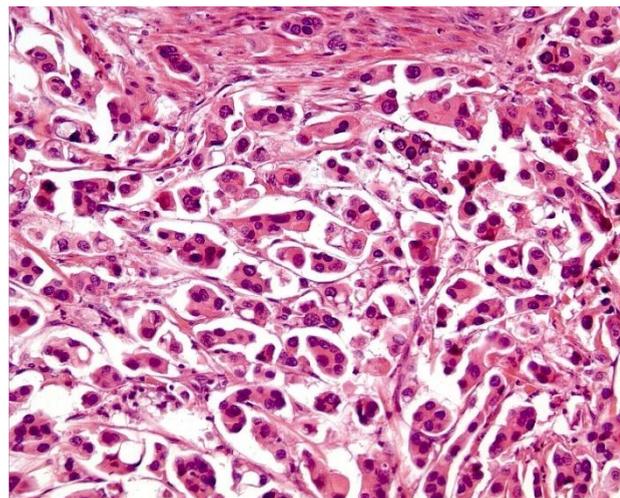


Fig4.49 Carcinoma urotelial micropapilar.

Microcístico. O carcinoma urotelial mostra pequenos cistos que podem simular cistite cística ou adenoma nefrogênico (Fig.4.50). Atipias celulares e caráter infiltrativo permitem o diagnóstico diferencial.

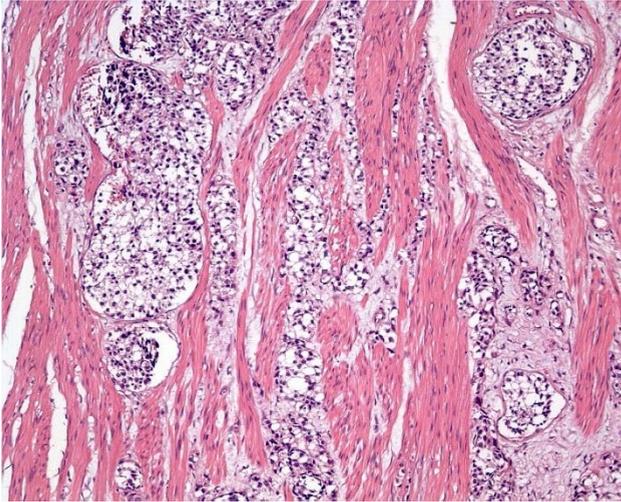


Fig.4.64 Carcinoma urotelial com infiltração da camada muscular própria (pT2).

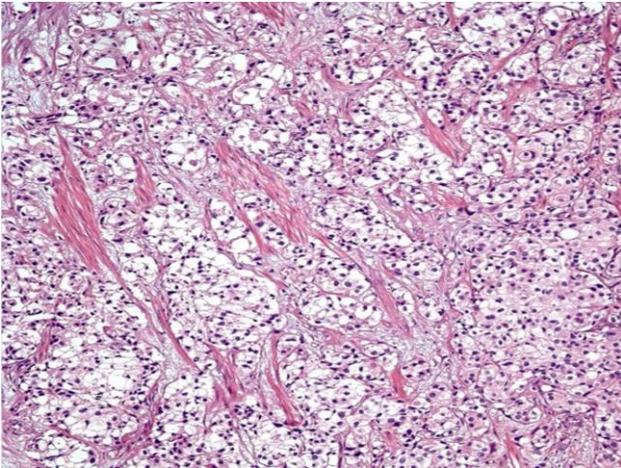


Fig.4.65 Carcinoma urotelial com infiltração acentuada da camada muscular própria (pT2).

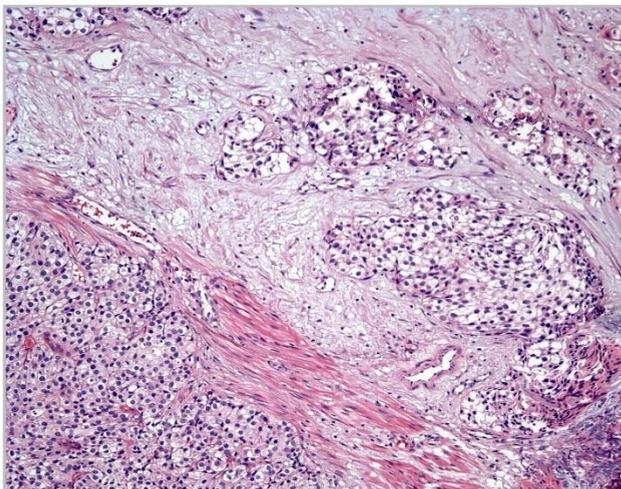


Fig.4.66 O tecido neoplásico invade a camada muscular própria havendo concomitante desmoplasia a qual já substituiu a maior parte das fibras musculares lisas.

pT3 - O carcinoma urotelial invade o tecido adiposo perivesical. Este estágio só pode ser feito na peça cirúrgica. A razão é o fato de o tecido adiposo em condições normais poder estar presente no conjuntivo da mucosa (Fig.4.67) ou camada muscular própria. Este estágio somente poderia ser feito se os fragmentos enviados para exame fossem identificados pelo urologista provenientes da porção perivesical como, por exemplo, num caso raro em que a RTU tenha perfurado a parede vesical. O estágio pT3 é subdividido em pT3a quando o achado é apenas microscópico e pT3b quando a invasão do tecido adiposo perivesical é observada macroscopicamente na peça cirúrgica.

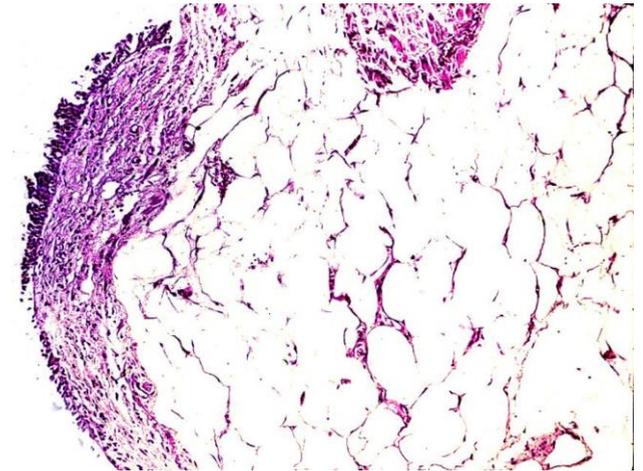


Fig.4.67 Presença de tecido adiposo no conjuntivo da mucosa vesical.

O laudo de ressecções transuretrais de neoplasias vesicais deve ser sempre acompanhado da informação se no material consta a camada muscular própria. Se o estágio é pT1 e não há fragmentos de camada muscular própria, há a possibilidade de subestadiamento devendo nesta eventualidade solicitar no laudo re-RTU para fins de estadiamento definitivo.

Elaboração do laudo em material de RTU. As informações que devem constar na elaboração do laudo anatomo-patológico em ressecções transuretrais de carcinomas uroteliais da bexiga são:

- **Tipo histológico:** urotelial usual e/ou variantes histológicas
- **Configuração:** papilífera, não papilífera ou ambas
- **Diferenciação:** quando houver (escamosa, glandular ou outra)
- **Gradação histológica:** baixo ou alto grau (OMS/ISUP) e/ou números combinados
- **Estadiamento:** utilizar a classificação patológica da categoria T do TNM (AJCC, 8ª ed.)
- **Presença ou não da camada muscular própria:** quando não presente solicitar re-RTU para fins de estadiamento definitivo

5-PRÓSTATA

LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

ANATOMIA

Peso e dimensões. O peso da próstata normal em adultos jovens é ao redor de 20 g medindo cerca de 4 cm no eixo transversal ao nível da base, 3 cm no eixo vertical e 2 cm no eixo anteroposterior (Young et al, 2000). Em trabalho realizado por nós em autópsias, observamos próstatas com peso médio de 13,1 g, 15,5 g, 17,2 g e 18,8 g em homens sem hiperplasia nodular pesando respectivamente <40 kg, 40-49 kg, 50-59 kg e \geq 60 kg. Os valores mínimo e máximo foram 4,5 g e 30 g respectivamente (Billis, 1982b).

Divisão em lobos. Anatomicamente, a próstata pode ser dividida em lobos laterais, anterior, posterior e mediano de acordo com Lowsley (1912). Esta divisão em lobos somente é nítida no período embrionário. Na próstata adulta, o limite entre os lobos é impreciso, não existindo feixes de tecido conjuntivo que os delimitem. O único lobo que pode ser, mais ou menos bem delimitado, é o lobo posterior, que corresponde ao parênquima situado posteriormente a um plano indicado pela trajetória dos ductos ejaculadores. De acordo com esta concepção anômica, o carcinoma origina-se mais frequentemente no lobo posterior e a hiperplasia nodular nos lobos laterais e mediano.

Divisão em glândulas internas e externas. A próstata também pode ser dividida em grupos glandulares internos e externos de acordo com Franks (1975). Fazem parte do grupo glandular interno, as glândulas mucosas e as submucosas e, do externo, as glândulas externas ou prostáticas propriamente ditas.

Divisão em zonas. McNeal (1988) propôs uma nova designação anômica para a próstata: zona de transição, zona central e zona periférica. A zona de transição corresponde à porção que envolve a uretra proximal; a zona central, à porção que acompanha os ductos ejaculadores; e, a periférica, à porção que envolve a uretra distal correspondendo à região apical da próstata. Comparando-se com a divisão da próstata em lobos, o lobo posterior corresponde à maior parte da zona periférica e à metade posterior da zona central. A parte situada anteriormente ao plano passando pela trajetória dos ductos ejaculadores corresponde à metade anterior da zona central, toda porção da zona de transição e parte da zona periférica ao nível do ápice. Hoje, a concepção anômica em zonas é a mais utilizada sendo rotineiramente empregada em ultrassonografia da próstata. De acordo com este modelo anômico, cerca de 10% dos carcinomas se originam na zona central, 15% a 20% na zona de transição e 70% a 75% na zona periférica (Young et al, 2000). A neoplasia intraepitelial prostática (NIP) e a atrofia prostática também são mais frequentes na zona periférica (Young et al, 2000).

Na porção mais anterior da próstata predomina o estroma o qual é referido como estroma fibromuscular anterior. A zona central pode ser identificada microscopicamente por causa do epitélio de núcleos tendendo a estratificados e frequente arranjo cribriforme ou pseudocribriforme (em arcos romanos) (Fig.5.1). Este arranjo peculiar pode simular neoplasia intraepitelial prostática (NIP) do tipo arquitetural cribriforme ou pseudocribriforme (Strodon e Epstein, 2002). O diagnóstico diferencial se faz observando ausência de atipias nucleares (núcleos volumosos e nucléolos proeminentes).

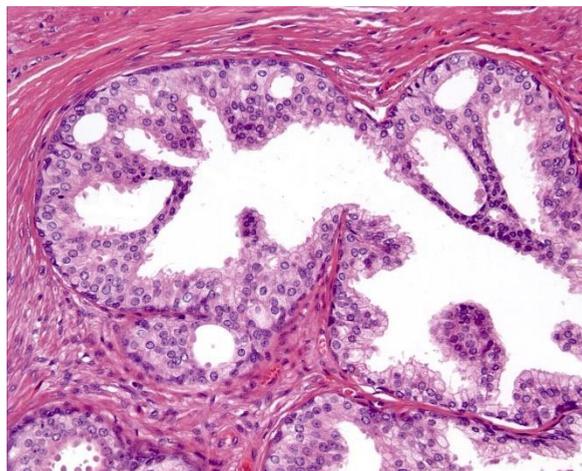


Fig.5.1 Zona central. Notar a tendência de núcleos estratificados e o arranjo pseudocribriforme (em arcos romanos).

Cápsula e tecido adiposo. Não existe uma cápsula verdadeira na próstata (Ayala et al, 1989a, Young et al, 2000). O limite da próstata é o próprio estroma glandular. Em certas regiões, há um nítido limite entre o estroma fibromuscular da próstata e o conjuntivo envolvente (Fig.5.2). Em outras, entretanto, fibras musculares lisas do estroma se prolongam e penetram no conjuntivo envolvente, às vezes, fazendo trajetos longos (Fig.5.3). Na base da próstata, há uma continuidade das fibras musculares com o colo vesical e parede das vesículas seminais. Admite-se inclusive que possa ocorrer, em raros casos, uma porção intraprostática da vesícula seminal. É discutível se a invasão de adenocarcinoma da próstata nesta eventualidade corresponderia a um verdadeiro estágio pT3b.

Em função da inexistência de cápsula, não é correto se referir a uma neoplasia que ultrapassa os limites da próstata como tendo extensão extracapsular mas, sim, extensão extraprostática. Por causa das fibras musculares que se estendem para o conjuntivo periprostático, em alguns casos, é difícil avaliar a existência de extensão extraprostática. A infiltração de tecido adiposo é considerado como evidência desta extensão. É muito rara a presença de tecido adiposo no parênquima prostático (Nopajaroonsri, 1998). Em trabalho realizado por nós em autópsias (Billis, 2004b), observamos tecido adiposo no parênquima constituindo um pequeno foco de 6 células adiposas numa única próstata de um total de 150 examinadas (0,66%). Desta forma, o critério seguro de extensão extraprostática é a invasão de tecido adiposo.

Os urologistas utilizam o termo "cápsula cirúrgica" para se referir ao tecido fibroso que se forma por compressão e que separa nódulos hiperplásicos da zona de transição das demais zonas.

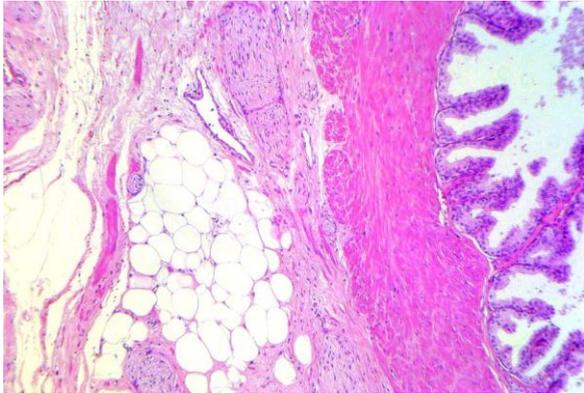


Fig.5.2 Nítido limite entre parênquima prostático e tecido conjuntivo envolvente.

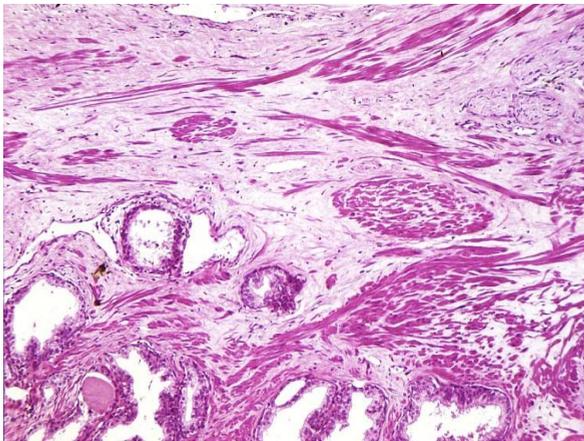


Fig.5.3 Limite impreciso entre parênquima prostático e tecido conjuntivo envolvente. Fibras musculares lisas se estendem do parênquima prostático para o conjuntivo envolvente dificultando estabelecer se o limite da próstata é o ácino ou as fibras musculares mais externas.

Ducto ejaculador. Os ductos ejaculadores formam-se ao nível da junção do ducto deferente com a vesícula seminal bilateralmente, atravessam a próstata em direção anteroinferior abrindo-se na uretra lateralmente ao *verumontanum* (Fig.5.4). Num corte sagital passando pela linha mediana da próstata, o trajeto do ducto ejaculador apresenta-se em forma de uma linha de tonalidade pardo-amarelada devido ao pigmento de lipofuscina-símile presente no epitélio de revestimento (Fig.5.5). Além do pigmento amarelado uma peculiaridade do epitélio na microscopia é a frequente alteração de natureza degenerativa dos núcleos os quais mostram pleomorfismo e hiperchromatismo não raro muito acentuados. Estas mesmas alterações de natureza degenerativa também podem ser vistas nas vesículas seminais e nos ductos deferentes.



Fig.5.4 Corte microscópico ao nível do *verumontanum* notando-se os dois ductos ejaculadores lateralmente (setas). As glândulas que margeiam a uretra prostática mostram frequentes corpos amiláceos.

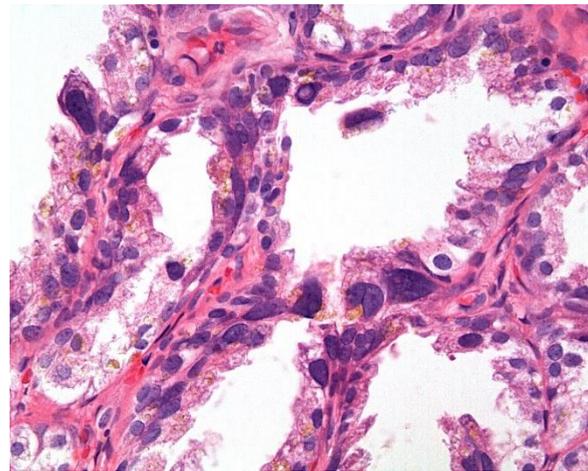


Fig.5.5 Ducto ejaculador notando-se pigmento amarelado lipofuscina-símile e acentuadas atipias nucleares de natureza degenerativa caracterizadas por pleomorfismo e hiperchromatismo.

. O *verumontanum* situa-se na porção posterior da uretra prostática e nele abrem-se lateralmente os ductos ejaculadores (Fig.5.4). Margeando esta região os ácinos mostram frequentes corpos amiláceos não raro com várias tonalidades de cor.



Fig.5.56 Hiperplasia nodular da próstata. Notar a protrusão do aumento da próstata no assoalho da bexiga e a trabeculação da mucosa vesical decorrente do esforço para o esvaziamento.

Em trabalho realizado em autópsias, observamos um peso médio da próstata de 18,8 g para pacientes com peso acima de 60 kg com valores mínimo e máximo, respectivamente, de 10,5 g e 30 g. Esses dados indicam que, em próstatas com mais de 30 g e pacientes com peso acima de 60 kg, é constante a presença de hiperplasia nodular (Billis, 1982b).

A superfície de corte (Fig.5.57) mostra, sempre, nódulos de diferentes diâmetros, bem ou mal delimitados, cujo aspecto e consistência serão variáveis conforme a constituição histológica: duros e de aspecto fasciculado quando constituídos só de estroma, e menos consistentes e de aspecto esponjoso, quando constituídos de estroma e tecido glandular. O aspecto esponjoso será mais evidente quando houver dilatação glandular cística. À expressão do tecido, obtém-se líquido leitoso ou então amarelo-esverdeado em casos com infecção. Áreas de infarto são evidenciadas como focos de cor pardacenta de tamanhos variados (Fig.5.65).



Fig.5.57 Hiperplasia nodular da próstata (superfície de corte). Observar os nódulos de diferentes diâmetros difusamente esparsos e a acentuada protrusão do aumento prostático no assoalho vesical. O aspecto esponjoso de alguns nódulos é causado pela dilatação cística das glândulas.

O crescimento dos nódulos, os quais se originam no grupo glandular interno, determina concomitantemente compressão das glândulas do grupo externo formando-se um tecido fibroso que envolve a zona de transição e denominado “cápsula cirúrgica” pelos urologistas.

Microscopia

Os nódulos hiperplásicos que podem ser bem ou mal delimitados, são constituídos por diferentes proporções de glândulas e estroma. Este último é hiper celular às custas de fibroblastos e fibras musculares lisas em diferentes proporções.

Variantes histológicas. Os nódulos hiperplásicos apresentam aspectos microscópicos diversos na dependência do componente (glândulas ou estroma) que predomina (Mostofi e Price, 1973a).

□ **Nódulos estrômato-glandulares.** São os mais comuns formados pela hiperplasia do estroma e de glândulas, em geral, numa proporção igual (Figs. 5.58 e 5.59). Glândulas que delimitam nódulos mostrando superfície externa reta e interna com projeções papilares (Fig.5.59) ocorreriam somente em nódulos hiperplásicos (Moore, 1945). As glândulas nos nódulos estrômato-glandulares podem mostrar epitélio alto, baixo ou achatado quando císticas.

denominação hiperplasia adenomatosa atípica. Não se sabe até o momento qual o significado biológico e o eventual potencial desta lesão como precursora de carcinoma. Por causa disto, Epstein (1994a) não concorda com a denominação hiperplasia adenomatosa atípica preferindo a denominação adenose. O autor argumenta que, com a utilização da palavra atípica, a conotação seria de lesão precursora de carcinoma o que até o presente é incerto. Outros autores consideram a lesão uma variante de nódulos hiperplásicos puramente glandulares da HNP (Mostofi e Price, 1973a, Renedo et al, 1995).

A lesão corresponde a uma proliferação mais ou menos circunscrita de glândulas dispostas lado a lado (Figs. 5.75 e 5.76). Assim, o diagnóstico diferencial deve ser feito com carcinoma mostrando desarranjo arquitetural mas sem caráter infiltrativo (Gleason graus 1 ou 2). É vista, com maior frequência, em material de ressecção transuretral (RTU) ou prostatectomia aberta para tratamento de HNP. O diagnóstico diferencial com carcinoma é importante uma vez que, em casos multifocais, pode levar ao diagnóstico errôneo de carcinoma estágio T1b.

Há vários critérios morfológicos para o diagnóstico diferencial com carcinoma (Bostwick et al, 1993b, Gaudin e Epstein, 1994). Bostwick et al. (1993b) observaram que 4 parâmetros eram os mais importantes nesta distinção: presença de cristaloides e de mucina basofílica na luz dos ácinos, tamanho dos nucléolos e presença das células basais. O reconhecimento destas últimas pode ser facilitado com o uso de citoqueratinas de alto peso molecular (34βE12 ou p63 tendo-se em mente que na adenose há espaçamento das células basais podendo existir ácinos sem células basais (Fig. 5.77). É mais frequente em adenose do que em carcinoma uma variação do volume acinar (gradiente volumétrico) havendo tendência do encontro de ácinos menores na periferia inclusive sem células basais.

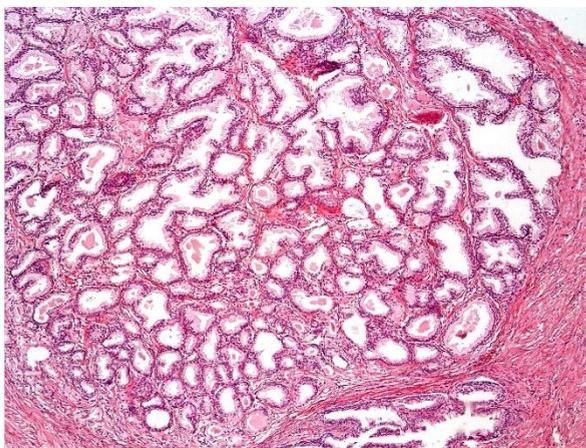


Fig. 5.75 Adenose. Nódulo bem delimitado confundindo-se com adenocarcinoma Gleason graus 1 ou 2. Notar a variação de volume acinar (gradiente volumétrico) com presença de ácinos menores na periferia da lesão.

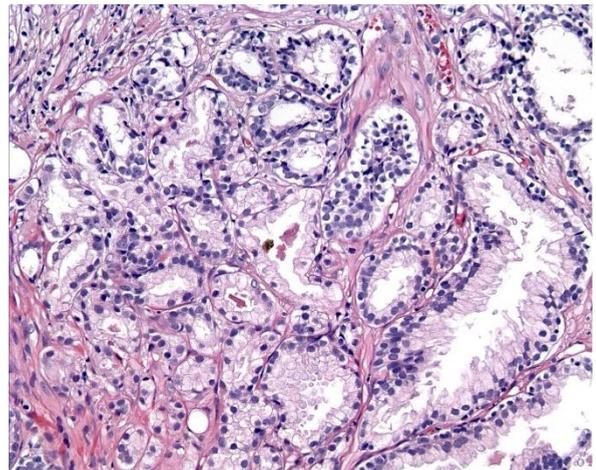


Fig. 5.76 Adenose. Células basais são facilmente observadas nos ácinos maiores mas não nos menores situados na periferia.

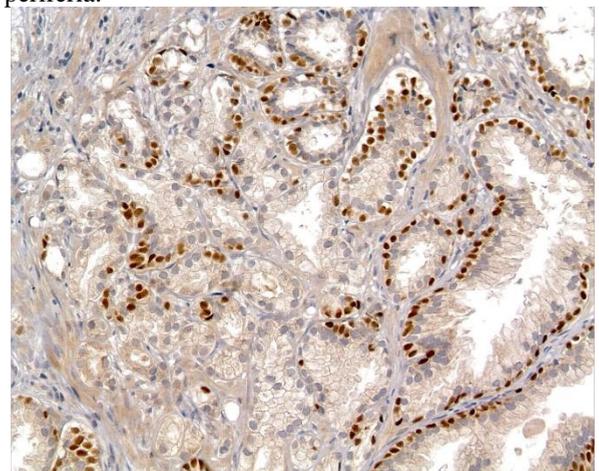


Fig. 5.77 Adenose. Notar o espaçamento das células basais inclusive ausentes em alguns ácinos na periferia da lesão (imunoistoquímica: p63).

ADENOSE ESCLEROSANTE.

Esta lesão foi descrita como sendo um tumor adenomatoide (Chen e Schiff, 1983). Posteriormente Young e Clement (1987b) chamaram-na de adenose esclerosante por causa da semelhança com a lesão mamária de mesmo nome. A lesão parece representar adenose cujo aspecto é complicado pela presença adicional de estroma proliferado. O exame microscópico revela área mal definida de pequenos ácinos e mesmo cordões celulares, irregularmente dispostos de permeio a abundante estroma e tecido fibroso (Figs. 5.78 e 5.79). Os ácinos podem ser margeados por uma borda estreita de tecido hialinizado. A localização mais frequente é na zona de transição podendo ser achado incidental em fragmentos de RTU para tratamento de HNP; raramente é observada em biópsia prostática de agulha.

Deve ser distinguida de carcinoma sendo o critério principal para o diagnóstico diferencial a proliferação do estroma, a presença de células basais e, em geral, ausência

de atipias. O estudo de maior número de casos mostrou que a lesão é de natureza benigna (Jones 1991).

É interessante notar que na adenose esclerosante, as células basais mostram um fenótipo imunohistoquímico diferente do usual (Grignon et al,1992, Jones et al,1991). Ao contrário do que ocorre em glândulas normais ou com hiperplasia nodular, as células basais mostram positividade para 34βE12, proteína S-100, HHF35 e 1A4 indicando diferenciação mioepitelial (Fig.5.80). Por causa disto, alguns autores consideram a adenose esclerosante uma forma de metaplasia e lesão histopatológica distinta da adenose (Bostwick et al,1993b, Bostwick et al,1994a).

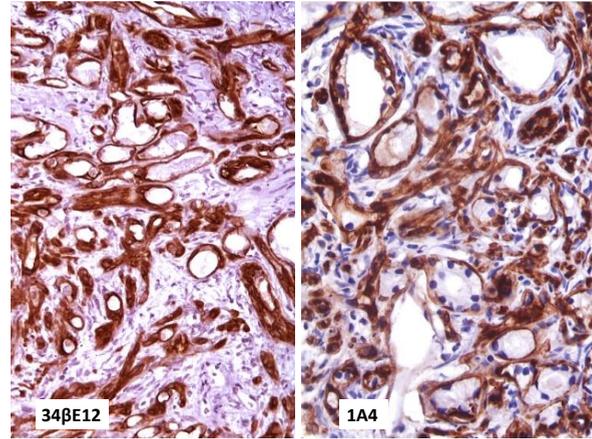


Fig.5.80 Imunohistoquímica mostrando células basais positivas para 34βE12 e 1A4 (fenótipo mioepitelial).

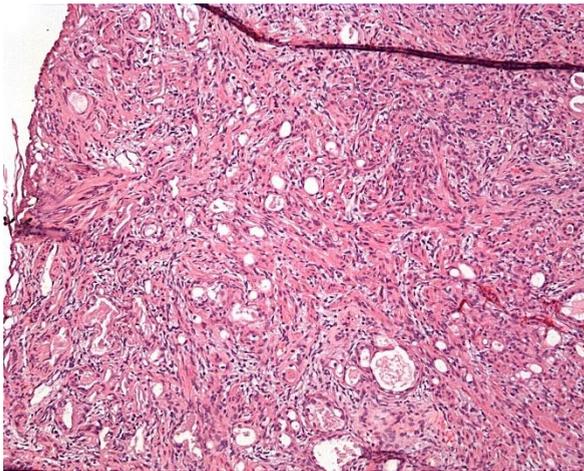


Fig.5.78 Microácinos em biópsia prostática de agulha com desarranjo arquitetural e caráter infiltrativo.

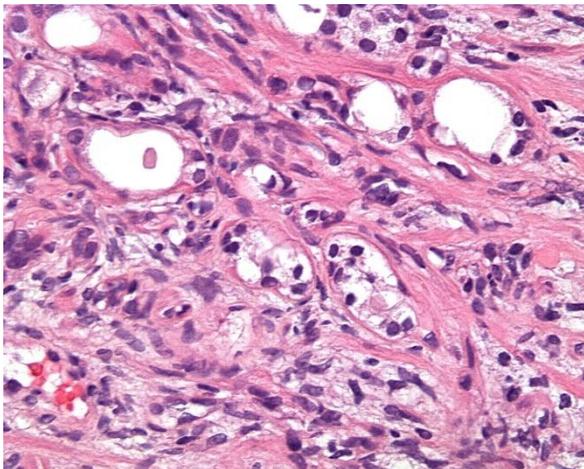


Fig.5.79 Pormenor da Fig.5.78 notando-se o caráter infiltrativo no estroma proliferado.

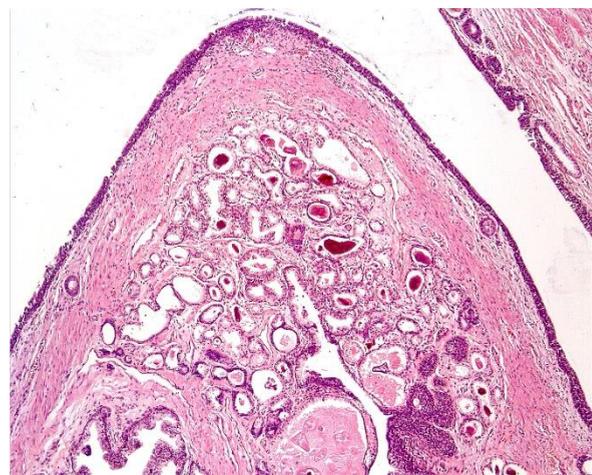


Fig.5.81 Hiperplasia de glândulas do verumontanum.

Hiperplasia das glândulas da mucosa do *verumontanum*

O *verumontanum* situa-se na porção posterior da uretra prostática e nele abrem-se lateralmente os ductos ejaculadores. Em biópsias de agulha ou prostatectomias radicais os ácinos desta região podem se apresentar hiperplasiados criando problemas no diagnóstico diferencial com carcinoma (Gagucas et al,1995, Gaudin et al,1995). A ausência de atipias nucleares, desarranjo arquitetural e caráter infiltrativo ajudam a excluir carcinoma. Além disso, é frequente o encontro de corpos amiláceos de várias cores, não raro com tonalidade pardo-alaranjada, falando a favor de ácinos não neoplásicos (Fig.5.81).

6-PRÓSTATA

LESÕES NEOPLÁSICAS

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (NIP, ou do Inglês *PIN*)

Histórico. Emprega-se a denominação neoplasia intraepitelial prostática (NIP ou PIN, do Inglês *prostatic intraepithelial neoplasia*) para lesões atípicas do epitélio de revestimento de ductos e ácinos e que teriam o potencial de serem precursoras do carcinoma invasivo (Billis,1982b, Billis,1986a, Bostwick,1987, Bostwick,1990b, Epstein,1989, Epstein,1994c, Kastendieck,1980, Tannenbaum,1977). Estas lesões podem ser vistas em material de autópsia, RTU, prostatectomia aberta ou radical e biópsias de agulha.

Já em 1926, Neller & Neubürger falam em proliferação epitelial atípica. Segundo estes autores, existiriam “formas histológicas de transição começando por quadros pequenos e circunscritos até quadros que são indiscutivelmente carcinoma”. Os autores afirmam também que “próstatas senis mostram proliferação epitelial atípica que, histologicamente, tem todas as formas de transição para o carcinoma e que clinicamente são importantes quando delas cresce um carcinoma manifesto com metástases esqueléticas”. Ainda em 1926, Oertel descreve hiperplasia glandular atípica na próstata e mama denominada por alguns autores da época de lesão pré-cancerosa. Chama a atenção, também, para o encontro frequente destas lesões em órgãos de indivíduos mais idosos que não apresentam outras alterações e que seriam consideradas normais para a idade.

A partir destes primeiros autores, há relatos esporádicos sobre lesões atípicas da próstata (Akazaki,1973, Andrews,1949, Baron,1941, Franks,1954a, Harbitz,1972, Liavag,1968, McNeal,1969, Miller,1971, Moore,1945, Mostofi,1973a, Rich,1935, Tannenbaum,1977). Na década de 1970, autores alemães reavivaram e aprofundaram o estudo destas lesões, demonstrando que a presença das mesmas está associada com uma concomitância frequente de adenocarcinoma sugerindo terem potencial de lesões pré-neoplásicas (Altenähr,1979, Dhom,1979, Helpap,1979, Helpap,1980, Kastendieck,1976a, Kastendieck,1979, Kastendieck,1980, Kastendieck,1976b).

Somente a partir da década de 1980, o assunto começou a suscitar grande interesse também nos Estados Unidos, coincidindo com um aumento de 46% no diagnóstico do carcinoma da próstata naquele país entre 1980 e 1990 (Bostwick,1987, Bostwick,1993a, Brawer,1992, Drago,1989, Ho,1991, Jones,1994, Mostofi,1989, Mostofi,1992a).

Sinonímia. Desde os primeiros relatos, estas lesões foram descritas com diferentes denominações: proliferação epitelial atípica, hiperplasia glandular atípica, proliferação glandular atípica, hiperplasia atípica, lesões displásicas, lesões atípicas, hiperplasia displásica, hiperplasia cribriforme, hiperplasia primária atípica, displasia intraductal, hiperplasia atípica de grandes ácinos, alteração hiperplásica e maligna, atipia acentuada e displasia ductal-acinar,

lesão pré-cancerosa, hiperplasia com transformação maligna, carcinoma *in situ*, próstata pré-neoplásica, displasia, lesão pré-maligna, hiperplasia epitelial atípica, atipia citológica, atipia glandular e displasia intraglandular (Billis,1986a, Bostwick,1993a, Brawer,1992, Mostofi,1993a, Mostofi,1992a, Kastendieck e Helpap,1989).

Em 1989, durante um workshop internacional patrocinado pela American Cancer Society em Bethesda, Maryland, Estados Unidos, foi sugerido que para fins de unificação de nomenclatura, a melhor denominação para estas lesões seria neoplasia intraepitelial prostática (NIP ou PIN, do Inglês *prostatic intraepithelial neoplasia*) (Drago,1989, Mostofi,1993a).

Morfologia A neoplasia intraepitelial prostática é evidenciada por proliferação do epitélio secretor de ácinos ou ductos o qual mostra atipias citológicas caracterizadas por núcleos volumosos e nucléolos proeminentes podendo ser indistinguíveis das atipias vistas no carcinoma (Figs.6.1 e 6.2). Em alguns casos nota-se atipia citológica sem que haja concomitantemente hiperplasia e, excepcionalmente, núcleos pleomórficos sem nucléolos proeminentes. Não há desarranjo arquitetural (Fig.6.3) e, muito importante para o diagnóstico diferencial com carcinoma, as células basais estão presentes (Figs.6.1 e 6.2). É mais frequente na zona periférica (Young et al,2000).

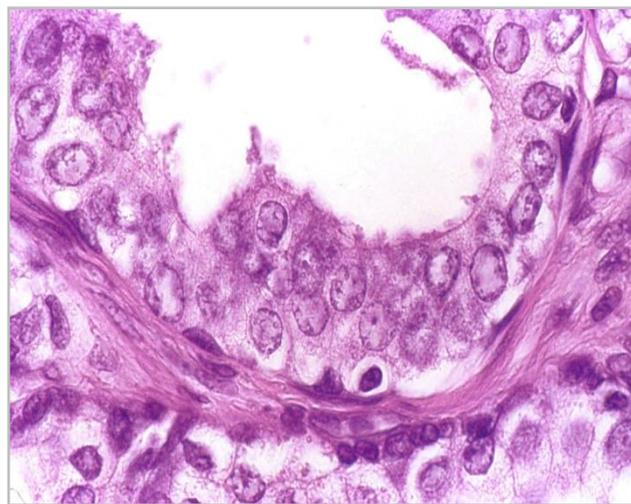


Fig.6.1 Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) alto grau. Notar as atipias citológicas e a presença de células basais, uma delas com halo claro envolvendo o núcleo.

Grau histológico. Bostwick e Brawer (1987) descreveram 3 graus de neoplasia intraepitelial prostática: NIP 1, NIP 2 e NIP 3. Na NIP 1, as atipias seriam menos acentuadas e presentes somente em algumas células do epitélio de revestimento; na NIP 2 as atipias seriam mais acentuadas e em maior número de células; e na NIP 3 muito acentuadas e em todas as células. Por causa das dificuldades no diagnóstico diferencial entre NIP 1 e epitélio normal ou simplesmente hiperplásico, num *workshop* de 1989 foi proposto que a NIP fosse denominada simplesmente como *baixo* ou *alto grau*. NIP baixo grau corresponderia ao grau 1 e NIP alto grau corresponderia aos graus 2 e 3 (Drago et al,1989; Mostofi, 1993b).

carcinoma prostático tende a ser monomórfico ao contrário do que ocorre no carcinoma urotelial no qual o pleomorfismo é a regra. As figuras de mitose são raras no câncer da próstata e frequentes no câncer urotelial. Não se deve esquecer, entretanto, que as atipias nucleares podem faltar existindo ácinos neoplásicos com núcleos idênticos aos ácinos normais. Um outro fator importante que também deve ser levado em conta, é o fato de que a espessura do corte e a intensidade de coloração influem na proeminência dos nucléolos e na tonalidade de coloração do citoplasma. Na prática diagnóstica sempre devemos identificar e eleger um ácino indubitavelmente normal para compará-lo com ácinos suspeitos de malignidade.

Tabela 6.3 Critérios diagnósticos microscópicos do adenocarcinoma da próstata.

Arquiteturais

- desarranjo acinar
- infiltração do estroma
- nucléolos proeminentes
- ausência de células basais

Citológicos

- núcleos volumosos e vesiculosos

Outros

- específicos
 - micronódulos colágenos
 - aspecto glomeruloide
 - invasão perineural
- inespecíficos
 - secreção intraluminal basófila
 - secreção intraluminal eosinófila
 - cristaloides
 - espaço periacinar
 - hipercelularidade da parede de vasos próximos a carcinoma

Critérios diagnósticos microscópicos. O diagnóstico de adenocarcinoma da próstata baseia-se em critérios arquiteturais, citológicos e em outros diversos que podem ser específicos ou inespecíficos (Tab. 6.3) (Young et al,2000).

Critérios diagnósticos arquiteturais.

● **Desarranjo acinar.** Os ácinos dispõem-se lado a lado e de forma desordenada, porém, não há infiltração no estroma. Os ácinos tendem a redondos ou ovalados não mostrando deformidade ou afilamento (Fig.6.17). Quando a neoplasia mostra apenas desarranjo arquitetural e é bem delimitada, a graduação histológica corresponde aos graus 1 ou 2 de Gleason. Em biópsias de agulha, por causa da escassez do material, temos dificuldade em dar grau 1 ou 2 a um adenocarcinoma. Dificilmente uma biópsia de agulha mostra a neoplasia de grau 1 ou 2 em toda a sua extensão para avaliação da boa delimitação de modo que não

podemos excluir a possibilidade de, numa área não amostrada pela biópsia, os ácinos tenham caráter nitidamente infiltrativo. Epstein (2000b) preconiza que contagem final 2 a 4 de Gleason não deve ser feita em biópsias de agulha. Uma outra razão para a raridade do grau 1 ou 2 de Gleason na biópsia de agulha é que este grau histológico é quase que exclusivamente de localização na zona de transição da próstata. Assim, o grau 1 ou 2 de Gleason pode ser visto em material de RTU da próstata mas é uma raridade em biópsia de agulha cuja amostra é da zona periférica.

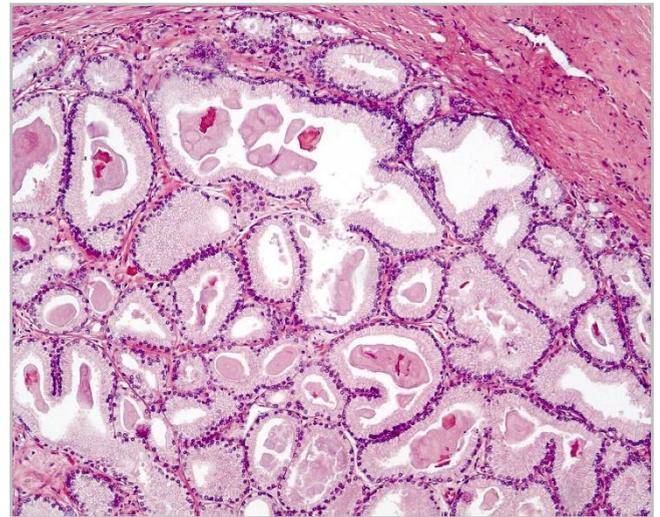


Fig.6.17 Adenocarcinoma diagnosticado pelo desarranjo arquitetural (Gleason 2+2=4). Não se nota caráter infiltrativo dos ácinos.

● **Infiltração do estroma.** É o critério que deve ser procurado em primeiro lugar para o diagnóstico microscópico do câncer prostático. Além do desarranjo arquitetural, quando há caráter infiltrativo os ácinos neoplásicos podem estar deformados e/ou pontiagudos (Figs.6.18 e 6.19). Um outro critério indicativo de infiltração é a dissociação das fibras musculares com interposição em cunha dos ácinos neoplásicos e aspecto serrilhado das fibras musculares (Fig.6.20).

Não é necessário, entretanto, que o ácino se mostre deformado ou pontiagudo para ter caráter infiltrativo. A Fig. 6.21 mostra ácinos com atipias nucleares e ausência de células basais mas não deformados infiltrando um espaço muito estreito entre dois ácinos normais. O diagnóstico diferencial neste caso poderia ser com ramo menor de ácino maior com NIP (V. *NIP atípica*), mas este diferencial está excluído porque os ácinos maiores são normais não mostrando NIP.

A *invasão do espaço perineural* é um critério seguro de infiltração (Fig.6.22) e seguro de adenocarcinoma. Ácinos normais, entretanto, podem ser vistos nos espaços perineurais (Fig.6.23). Nesta eventualidade, as células basais estão presentes, os ácinos não mostram atipias nucleares e não se curvam ou envolvem totalmente o nervo.

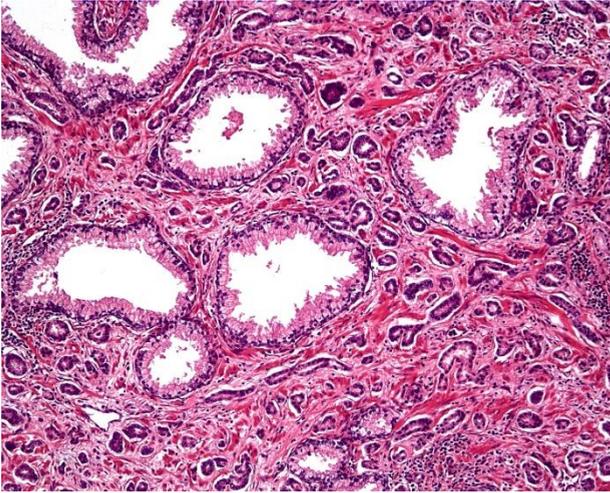


Fig.6.18 Adenocarcinoma diagnosticado pelo desarranjo arquitetural e caráter infiltrativo. Ácinos deformados e pontiagudos.

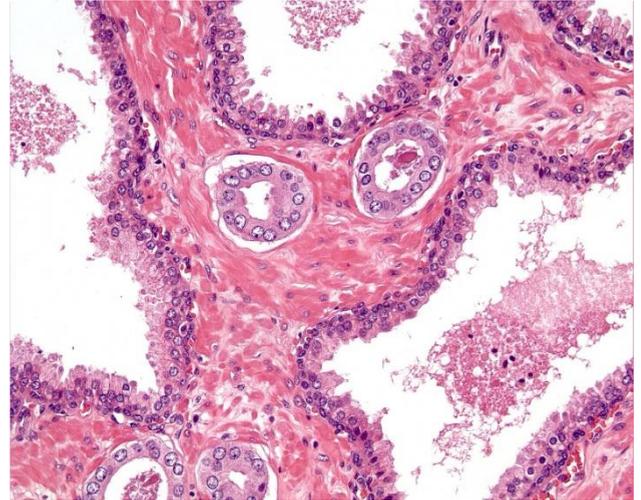


Fig.6.21 Ácinos neoplásicos não deformados infiltrando espaço muito estreito entre ácinos normais.

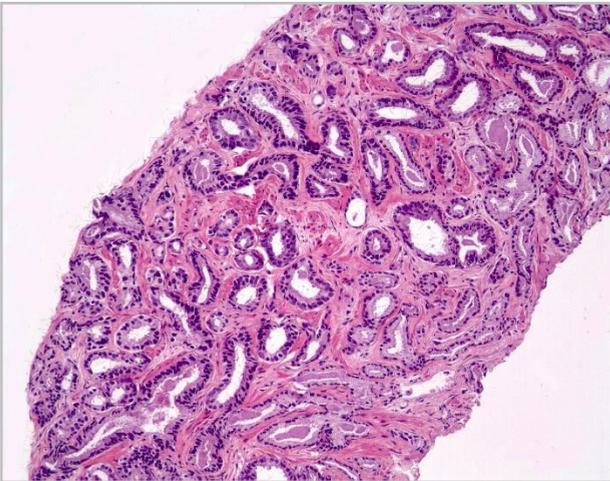


Fig.6.19 Infiltração do estroma. Notar a deformidade acinar e ácinos pontiagudos.

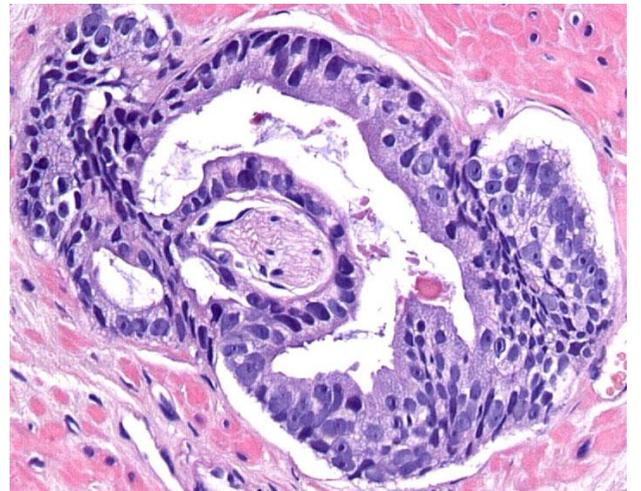


Fig.6.22 Invasão perineural. Os ácinos neoplásicos mostram-se encurvados e envolvem totalmente o nervo.

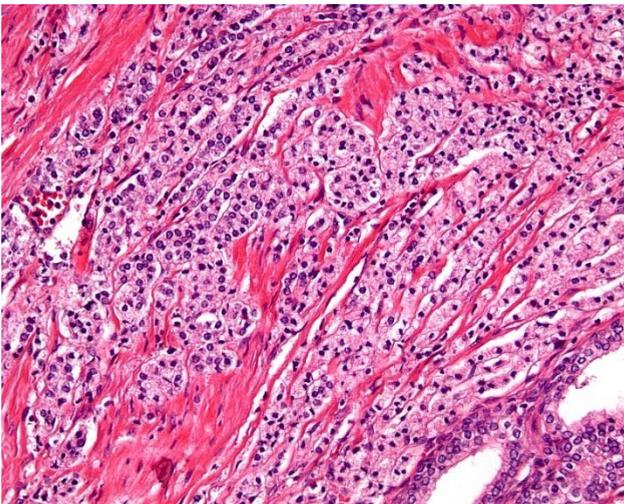


Fig.6.20 Adenocarcinoma diagnosticado pelo caráter infiltrativo. Notar a dissociação das fibras musculares lisas e o aspecto serrilhado das mesmas.

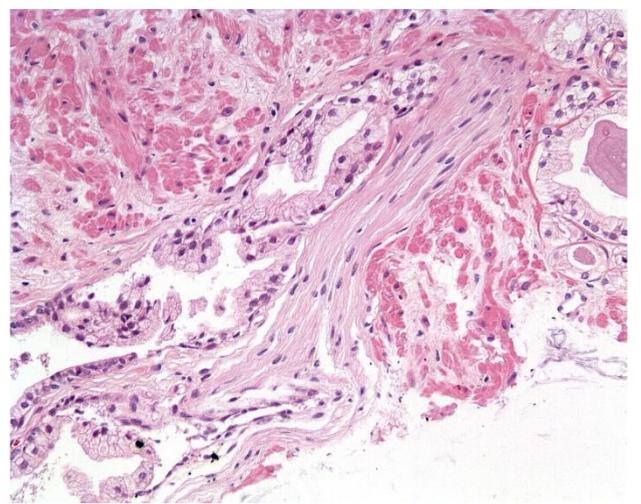


Fig.6.23 Ácinos normais junto a um nervo. Notar que os ácinos não envolvem o nervo, não estão encurvados e mostram nitidamente células basais.

recomendam tratamento definitivo mesmo que na biópsia não haja evidência de invasão.

Considerando que 2 pacientes (10%) tinham na prostatectomia radical apenas carcinoma intraductal sem invasão, Shah e Zhou (2012) citam também a possibilidade de rebiópsia imediata em vez de tratamento definitivo. Nós optamos pela rebiópsia imediata aconselhando tratamento definitivo apenas quando invasão for detectada.

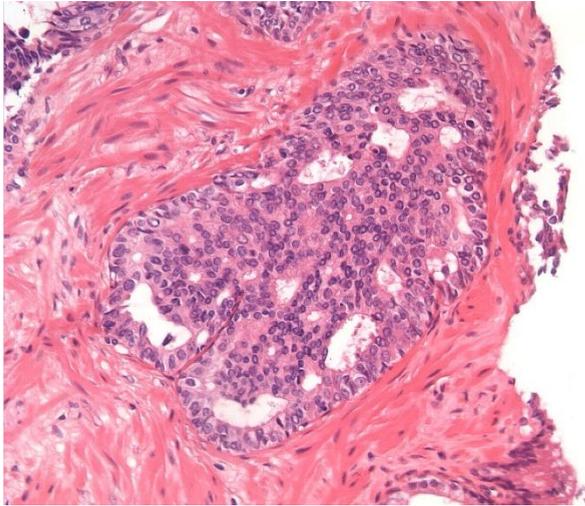


Fig.6.133 - Carcinoma intraductal em biópsia de agulha sem invasão do estroma. Notar o predomínio do componente celular sólido, critério este importante no diagnóstico diferencial com NIP.

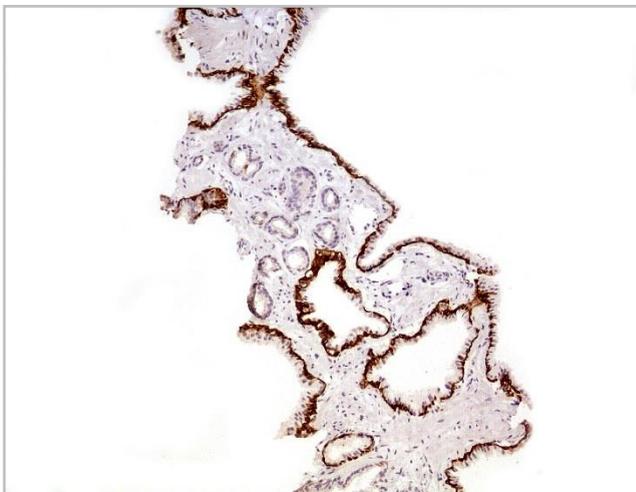


Fig.6.134 Pequeno foco de adenocarcinoma Gleason 3+3=6 com 0,5 mm de extensão que pode ter critérios para carcinoma de baixo risco para ser clinicamente significativo (volume mínimo e confinado à próstata numa eventual prostatectomia radical) (imunohistoquímica: 34βE12).

Estádio T1c com pequenos focos de adenocarcinoma. O estágio T1c corresponde a casos de carcinoma detectado

em biópsia de agulha em geral indicada por elevação de PSA. Com a ampliação do rastreamento para câncer da próstata, um número cada vez maior de homens têm sido diagnosticados como tendo carcinoma no estágio T1c. Com o aumento crescente do estágio T1c e o uso de biópsias estendidas houve também um aumento na detecção de pequenos focos de carcinoma em biópsias de agulha que podem representar apenas um risco baixo ou muito baixo do carcinoma ser clinicamente significativo para o paciente (Fig.6.134).

Hoje é fundamental saber quais pacientes em estágio T1c devem receber tratamento definitivo e quais podem ser candidatos ao acompanhamento vigiado (*active surveillance*).

Acompanhamento vigiado: conferência patrocinada pelo National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos.

Em 2011, o National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos, patrocinou uma conferência State-of-the-Science da qual participaram 13 Instituições, entre elas a Johns Hopkins University e a Harvard School of Public Health, na qual foi discutido o acompanhamento vigiado no câncer da próstata localizado (Ganz et al,2012).

As principais conclusões da reunião na qual 23 palestrantes apresentaram dados baseados em trabalhos publicados foram: 1. o rastreamento do câncer da próstata com PSA identificou um grande número de homens com moléstia de baixo risco; 2. por causa do prognóstico altamente favorável do câncer de baixo risco, modificar o termo provocador de ansiedade (anxiety-provoking) - câncer - para esta condição, deveria ser fortemente considerada; 3. o tratamento do câncer da próstata de baixo risco com prostatectomia radical ou radioterapia leva a efeitos colaterais como a impotência e incontinência urinária; 4. o acompanhamento vigiado é uma opção viável que deveria ser oferecida aos pacientes com câncer de baixo risco; e, 5. mais de 100.000 homens por ano que recebem o diagnóstico de câncer nos Estados Unidos são candidatos para acompanhamento vigiado.

A reunião incluiu também muitas questões não respondidas sobre acompanhamento vigiado que requeriam mais pesquisa e esclarecimento: a) melhorias na acurácia e consistência do diagnóstico patológico do câncer prostático; b) consenso quanto aos melhores candidatos para acompanhamento vigiado; c) protocolos otimizados para acompanhamento vigiado; d) meios otimizados para comunicação da opção de acompanhamento vigiado ao paciente; e) métodos para assessorar a decisão do paciente; f) razões de aceitação ou rejeição do acompanhamento vigiado; e g) follow-up a curto e longo prazo do acompanhamento vigiado.

A essência de toda esta questão está na dualidade do comportamento biológico do câncer da próstata: clínico e latente. Isto é, uma vez surgindo na glândula como histológico, pode evoluir como o câncer de qualquer outra localização (clínico) ou evoluir tão lentamente ou mesmo permanecer como tal (latente) podendo o paciente falecer com o câncer de próstata e não do câncer de próstata.

Achados microscópicos e clinicolaboratoriais em biópsia de agulha preditivos de adenocarcinoma com baixo risco de ser clinicamente significativo.

São muito utilizados os critérios de Epstein (1994b): estágio T1c, densidade do PSA <0,15, tumor presente em até 2 fragmentos da biópsia, tumor ocupando menos que 50% da área do fragmento e ausência de grau 4 ou 5 de Gleason (Tab.6.6).

Em análise de biópsias estendidas, Bastian et al. (2004) concluíram que os critérios preditivos de carcinoma *insignificante* propostos por Epstein et al. (1994b) permanecem válidos. No trabalho de Bastian et al. (2004) o valor preditivo positivo foi de 84%. O termo *insignificante* refere-se a um tumor que, numa eventual prostatectomia radical, tem volume pequeno, confinado à próstata e contagem final de Gleason até 6, achados estes que se assemelham aos do *carcinoma histológico* incidentalmente encontrado em autópsias. Houve também um estudo europeu para validação dos critérios de Epstein (Jeldres et al,2008). Deve-se considerar que os critérios incluem também dados clinicolaboratoriais e em alguns estudos marcadores moleculares (Montironi et al,2011).

Tabela 6.6 Achados microscópicos e clinicolaboratoriais em biópsia de agulha preditivos de carcinoma com baixo risco de ser clinicamente significativo de acordo com Epstein (Bastian et al,2004)

Estádio	T1c
Densidade do PSA	≤ 0,15
Número de fragmentos com carcinoma	até 2
Extensão tumoral em um fragmento	até 50%
Grau histológico de Gleason	ausência de grau 4 ou 5

Percentual de carcinoma no fragmento vs extensão linear em mm.

Noguchi et al. (2001) mostraram que a melhor combinação de achados preditivos de carcinoma *insignificante* seria: um único fragmento com tumor menor que 3 mm de comprimento e ausência de grau 4 ou 5 no sistema Gleason. De acordo com estes autores os valores de PSA total ou a densidade de PSA não contribuem para melhorar o valor preditivo o qual foi de 75%. Observa-se que na proposta de Noguchi et al. (2001) a avaliação de extensão tumoral é feita medindo-se a extensão linear e não o percentual de tumor ocupando o fragmento da biópsia.

Uma enquete entre patologistas europeus mostrou que a maioria avalia a extensão do câncer em biópsias em milímetros e não em percentagem (Berney 2014). Entre os argumentos a favor da avaliação de extensão em milímetros, é o fato de que a percentagem de comprometimento é dependente da extensão dos fragmentos (True e Wallner,2002, Montironi 2012). Assim, a avaliação da extensão tumoral em mm é superior à avaliação percentual quando a biópsia mostra material fragmentado e/ou fragmentos pequenos.

Num trabalho nosso, de um total de 401 pacientes submetidos a prostatectomia radical, 17 apresentavam câncer insignificante (volume mínimo) definido como tumor muito limitado confinado à próstata (pT2), contagem final de Gleason < 6, ausência de margens positivas e sem progressão bioquímica (média de acompanhamento de 81 meses, mínimo e máximo de 32 e 148 meses) (Billis,2015).

Analisando as biópsias destes pacientes e comparando com os critérios preditivos de Epstein, observamos que a concordância foi de 100%, 100%, 100%, 100% e 23,5% para estágio T1c, ausência de grau 4 ou 5 de Gleason, câncer em até 2 fragmentos, câncer ocupando não mais que 50% da extensão do fragmento e densidade PSA < 0,15, respectivamente. Nota-se que houve discordância apenas quanto à densidade de PSA. Nos nossos casos, a média da densidade foi 0,19 e os valores mínimo e máximo 0,11 e 0,27. O achado sugere que o corte de 0,15 para a densidade do PSA nos critérios de Epstein possa ser mais alto.

Ainda neste trabalho, procuramos encontrar o equivalente em milímetros do critério de Epstein “câncer não ocupando mais que 50% da extensão do fragmento”. Observamos que em todas as biópsias, o câncer não ultrapassava 2,5 mm de extensão no fragmento. Assim, o critério de Epstein “câncer não ocupando mais que 50% da extensão do fragmento” pode corresponder a “não mais que 2,5 mm”. Adicionalmente observamos que a extensão total do câncer em todos os fragmentos da biópsia não ultrapassava 3 mm de extensão.

Importância na conduta terapêutica de critérios clinicolaboratoriais e anatopatológicos para baixo risco em biópsias.

A importância da caracterização de um carcinoma detectado em biópsias no estágio T1c como tendo critérios para tumor com baixo risco de ser clinicamente significativo é incluir entre as opções terapêuticas o acompanhamento vigiado (*active surveillance*), o qual, hoje, é a opção preferencial.

É preciso notar que carcinoma com baixo risco de ser clinicamente significativo é preditivo de tumor com volume pequeno, confinado à próstata e gradação histológica favorável no tempo da realização da biópsia. Não se pode saber, entretanto, se este tumor permanecerá com estas características (comportamento *latente*) ou se evoluirá para um carcinoma *cl clinicamente significativo* (Isaacs,1997). É este o racional do acompanhamento vigiado o qual com dosagens periódicas de PSA e novas biópsias de agulha pode detectar precocemente eventual evolução da neoplasia para clinicamente significativo e aí, sim, haver a opção de tratamento

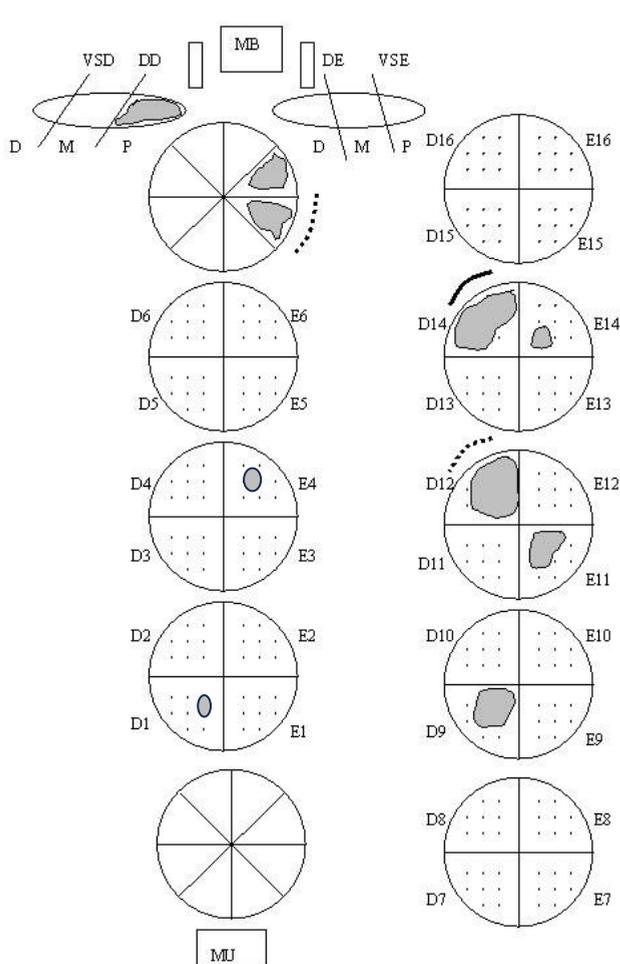


Fig.6.146 Desenho esquemático contendo os achados anatomopatológicos após processamento e exame microscópico do espécime cirúrgico. A extensão tumoral é de 21 pontos positivos (tumor moderadamente extenso), há margem cirúrgica comprometida em D12 e em um dos fragmentos da margem vesical, extensão extraprostática em D14 e invasão da porção proximal da vesícula seminal direita. Observem que o tumor índice situa-se no quadrante D14 (7 pontos positivos). Este exemplo pode corresponder à prostatectomia de um paciente cuja biópsia tinha achados morfológicos e clinicolaboratoriais que apoiavam carcinoma clinicamente significativo.

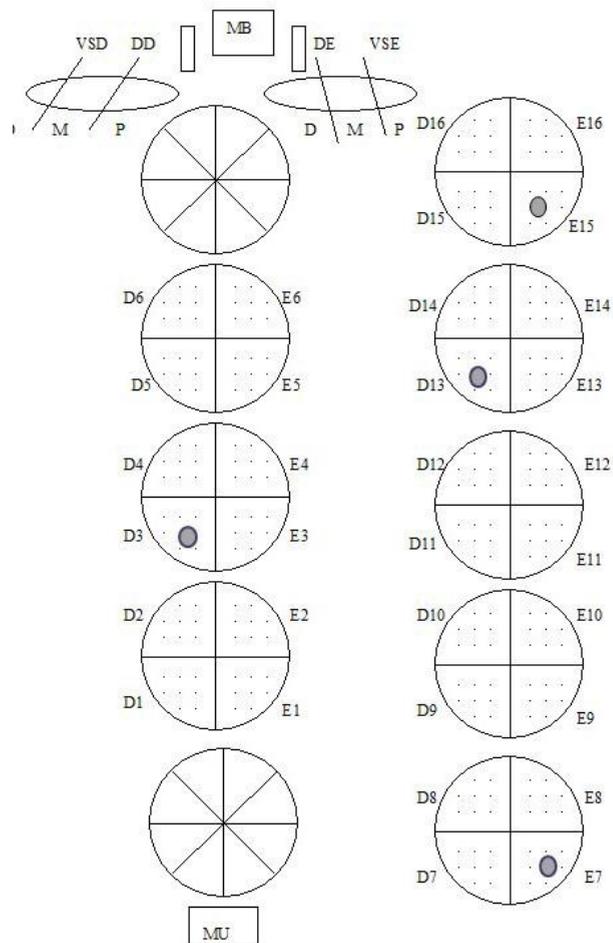


Fig.6.146a Neste caso, os achados anatomopatológicos após exame microscópico do espécime cirúrgico mostram 4 focos de adenocarcinoma Gleason 3+3=6 ocupando 4 pontos positivos (tumor de volume mínimo) localizados nos quadrantes D3, E7, D13 e E15. O tumor está confinado à próstata e sem margens cirúrgicas comprometidas. Este exemplo pode corresponder à prostatectomia de um paciente cuja biópsia tinha critérios morfológicos e clinicolaboratoriais para carcinoma de baixo risco para clinicamente significativo. A melhor opção de conduta seria o acompanhamento vigiado, mas o paciente optou pelo tratamento definitivo cirúrgico.

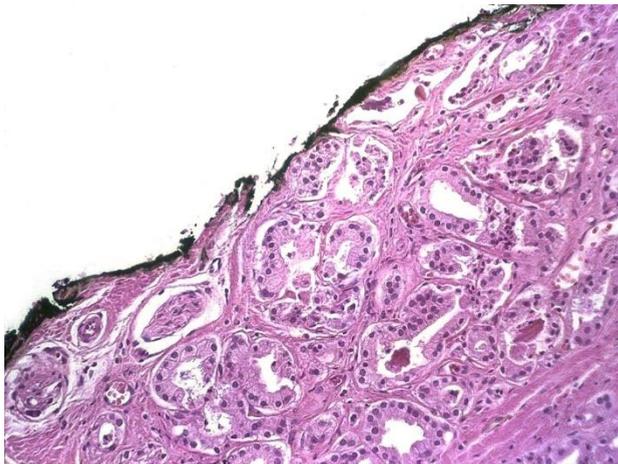


Fig.6.147 Margem cirúrgica comprometida. Notar que a tinta nanquim pinta ácinos neoplásicos.

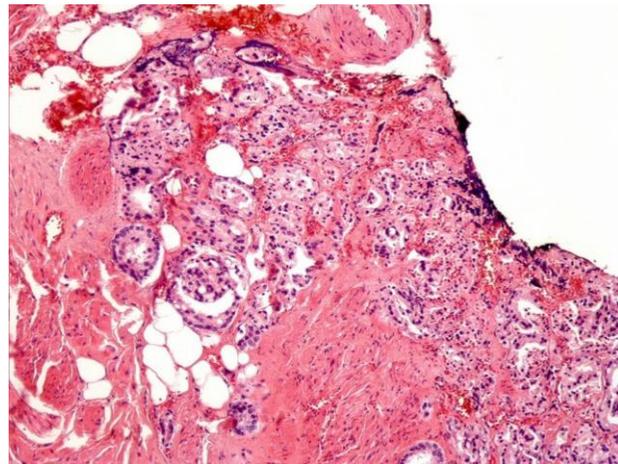


Fig.6.150 Extensão extraprostática e margem cirúrgica comprometida.

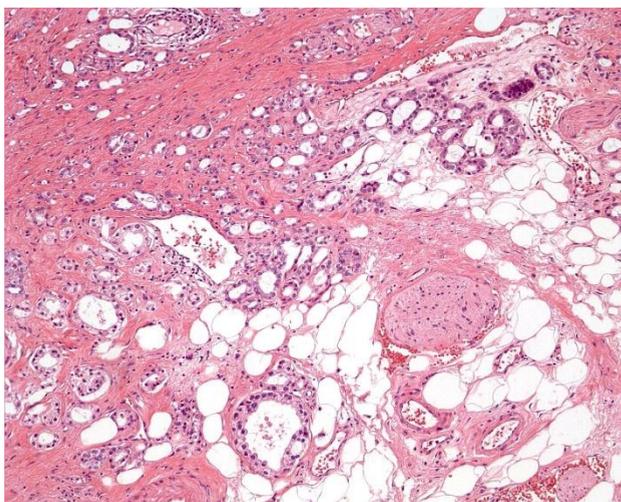


Fig.6.148 Extensão extraprostática. Invasão do tecido adiposo é achado seguro de extensão extraprostática.

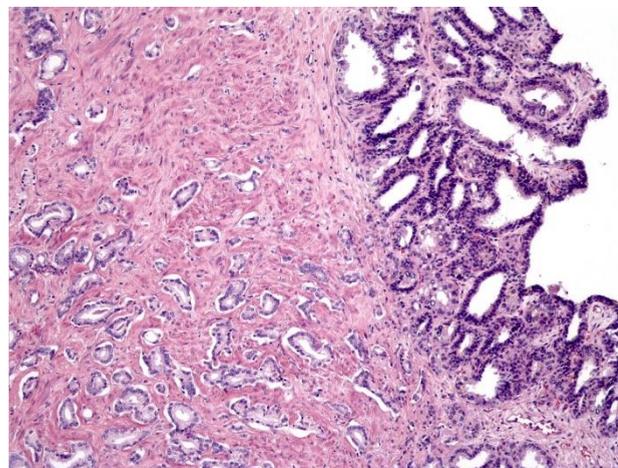


Fig.6.151 Invasão da parede da vesícula seminal.



Fig.6.149 Observar a protuberância devido à extensão tumoral no tecido periprostático.

É controvertido qual é a via mais frequente. Num estudo em 230 espécimes de prostatectomia radical, observamos que a via mais frequente foi extensão extraprostática com invasão da parede da vesícula seminal de fora para dentro e em segundo lugar extensão extraprostática em conjunto com envolvimento da bainha do ducto ejaculador não tendo sido encontrados casos com comprometimento apenas da bainha. A via descontínua é a mais rara (Billis et al., 2007c).

Progressão bioquímica pós-prostatectomia radical e fatores predisponentes. O monitoramento da progressão da moléstia pós-prostatectomia radical é feito através de dosagem do PSA sérico cujo aumento pode significar recorrência local e/ou metástases. O valor de corte do PSA sérico indicando progressão é variável entre os autores (Amling et al., 2001). Há uma recomendação da Associação Americana de Urologia para que este valor seja $\geq 0,2$ ng/mL com um segundo valor confirmatório $>0,2$ ng/ml (Cookson et al., 2007).

7-TESTÍCULO E REGIÃO PARATESTICULAR

LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Orquites inespecíficas. Cerca de 20% dos pacientes com **caxumba** em idade puberal ou pós-puberal podem ter orquite. O comprometimento é, mais frequentemente, unilateral e consiste num infiltrado inflamatório intersticial de células redondas (linfócitos, plasmócitos e macrófagos). Pode ocorrer infertilidade quando o processo é bilateral e o infiltrado inflamatório muito intenso, resultando em hialinização completa dos túbulos seminíferos.

As **orquites bacterianas** ocorrem, em geral, por propagação de epididimites (Figs.7.1 e 7.2). Infecções do trato urinário podem acometer a próstata e, a partir daí, o ducto deferente, epidídimo e testículo.

Orquites granulomatosas. Entre as infecções granulomatosas têm destaque a causada pela tuberculose (Figs. 7.3 e 7.4) e pela paracoccidiodomicose (Fig.7.5). É mais frequente o acometimento inicial do epidídimo para posterior envolvimento orquiepididimário.

É descrita uma **orquite granulomatosa idiopática** na qual o aumento testicular pode ser confundido com neoplasia. Este diagnóstico é feito excluindo-se infecções granulomatosas sistêmicas e não se encontrando bacilos, fungos ou outros organismos nas lesões. A reação granulomatosa pode estar presente no interstício e/ou no interior dos túbulos seminíferos (Roy et al, 2011) (Fig.7.6).



Fig.7.1 Orquite abscedida.

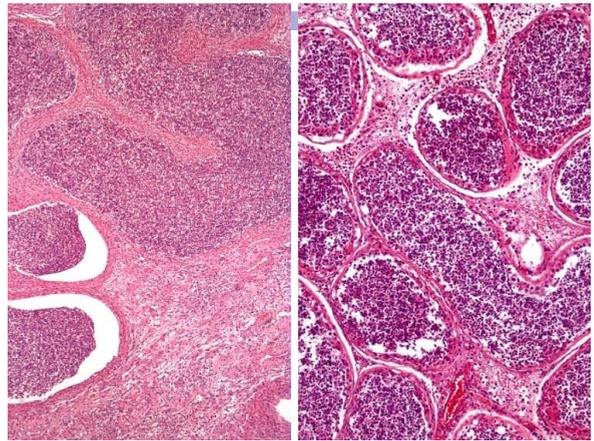


Fig.7.2 Orquite aguda purulenta.

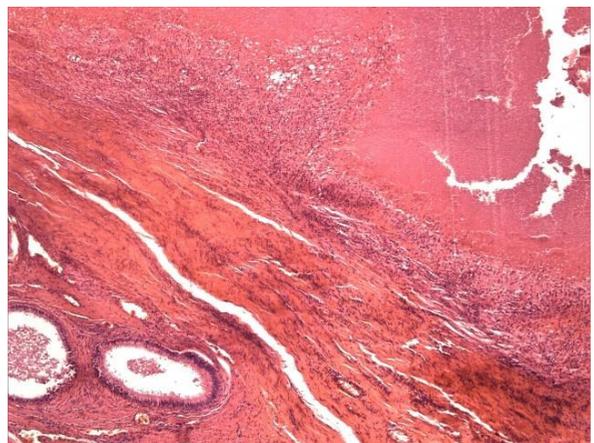


Fig.7.3 Orquite tuberculosa com extensa área de necrose caseosa.

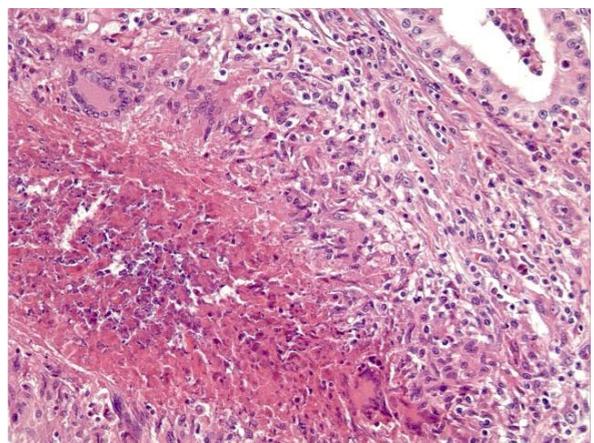


Fig.7.4 Orquite granulomatosa tuberculosa.

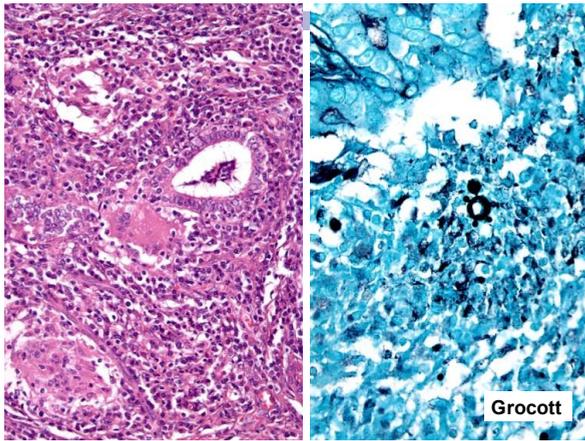


Fig.7.5 Epididimite crônica granulomatosa por *P.brasiliensis*.

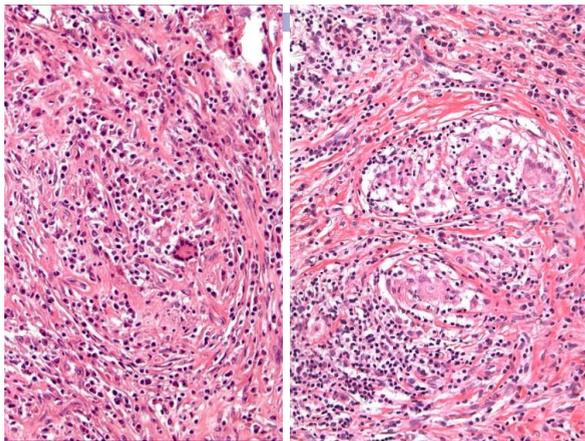


Fig.7.6 Orquite crônica de causa indeterminada (idiopática?)

Malacoplaquia. É de localização rara no testículo (McClure,1980). As células de von Hansemann podem estar presentes no interstício e/ou luz dos túbulos seminíferos (Figs.7.7 e 7.8). A moléstia é descrita com detalhes nas lesões não neoplásicas de rim, bexiga e próstata.

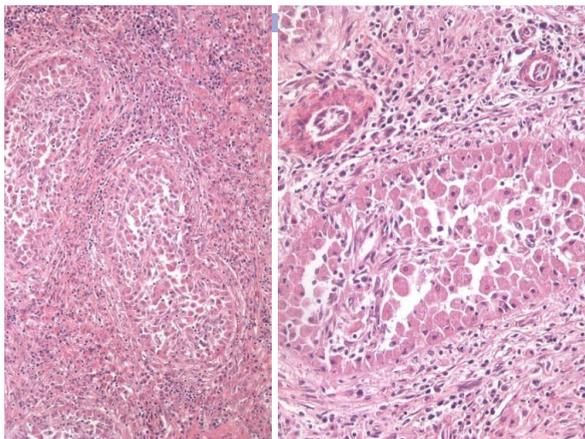


Fig.7.7 Malacoplaquia. Macrófagos de citoplasma eosinófilo (células de von Hansemann) preenchendo túbulos seminíferos.

Esquistossomose mansoni. Apesar de rara é localização possível no testículo. Encontro de ovos de *S.mansoni* pode

ser achado incidental em orquiectomias ou autópsias (Fig.7.9).

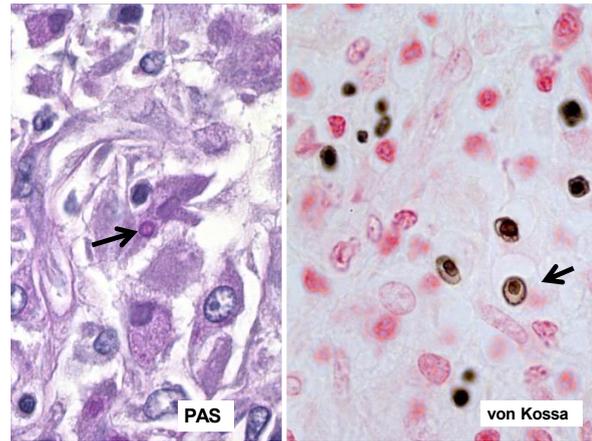


Fig.7.8 Estruturas em alvo (corpúsculos de Michaelis-Gutmann) evidenciados no PAS (à esquerda) e von Kossa (à direita).

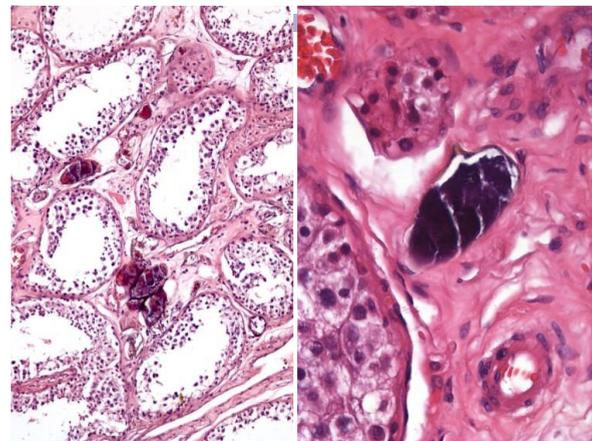


Fig.7.9 Presença de ovos calcificados de *S.mansoni*. Notar a localização lateral da espícula.

Microcalcificações. Podem ocorrer no interstício e na parede ou luz dos túbulos seminíferos (Fig.7.10). São mais frequentes em testículos criptorquídicos ou displásicos fato este que pode explicar uma maior associação com neoplasias.

Sífilis. Um único caso que tivemos a oportunidade de diagnosticar foi de paciente HIV positivo. Macroscopicamente o testículo mostrava extensa área de necrose descrita como “gomosa” (Fig.7.11). É necrose isquêmica decorrente da arterite sífilítica (Figs.7.12 a 7.14). Na literatura há caso descrito de paciente HIV positivo no qual a lesão foi interpretada clinicamente como sendo tumor testicular (Chu et al,2016). Infiltrado inflamatório inespecífico, caracteristicamente, era rico em plasmócitos (Fig.7.13) mas reação granulomatosa também estava presente no interstício e no interior de túbulos seminíferos (Fig. 7.14).

8-TESTÍCULO E REGIÃO PARATESTICULAR

LESÕES NEOPLÁSICAS

GENERALIDADES

Neoplasias testiculares são mais encontradas entre os 15 e 35 anos de idade, correspondendo nesta faixa etária aos tumores mais comuns em homens e sendo os responsáveis por cerca de 10% de todos os óbitos por câncer. A Tab. 8.1 mostra as faixas etárias preferenciais das principais neoplasias testiculares. Os tumores germinativos correspondem a mais de 90% dos tumores testiculares (Mostofi e Sesterhenn, 1998).

Tabela 8.1 Faixas etárias preferenciais de neoplasias testiculares.

Tipo histológico	Faixa etária
Tumores germinativos	20-40 anos
Tumores dos cordões sexuais e estroma gonadal	qualquer idade
Tumor espermatocítico	> 50 anos
Teratoma puro	0-20 anos
Tumor do saco vitelino puro	0-10 anos
Linfoma	> 60 anos

A Tab.8.2 mostra a classificação dos tumores germinativos na edição de 2016 do livro de tumores da WHO.

Tabela 8.2 Tumores testiculares germinativos.

- Derivados de neoplasia germinativa *in situ*
 - Puros (um só tipo histológico)
 - Seminomatosos*
 - Seminoma
 - Não seminomatosos*
 - Carcinoma embrionário
 - Tumor do saco vitelino pós-puberal
 - Coriocarcinoma
 - Teratoma pós-puberal
 - Teratoma com tecido maligno somático (carcinoma ou sarcoma)
 - Combinados (com mais de um tipo histológico)
 - Teratoma pós-puberal + carcinoma embrionário (teratocarcinoma); carcinoma embrionário + seminoma; poliembrioma; embrioma difuso etc
 - Não relacionados com neoplasia germinativa *in situ*
 - Tumor espermatocítico
 - Teratoma pré-puberal
 - Cisto epidérmico
 - Cisto dermoide
 - Tumor do saco vitelino pré-puberal
- Tumor combinado pré-puberal: teratoma + tumor do saco vitelino

Exceto a criptorquidia que constitui importante fator predisponente na gênese dos tumores testiculares, muito pouco se conhece sobre a etiologia das neoplasias neste órgão. Portadores de disgenesia testicular, feminilização testicular ou síndrome de Klinefelter têm maior risco de desenvolver tumores testiculares.

A partir da edição de 2016 do livro de tumores da WHO, os tumores testiculares germinativos são classificados como; 1) derivados de neoplasia germinativa *in situ*; e, 2) não relacionados com neoplasia germinativa *in situ*.

Os tumores não germinativos incluem os tumores dos cordões sexuais e estroma gonadal, tumores contendo células germinativas e elementos dos cordões sexuais e estroma gonadal (gonadoblastoma), tumores da *rete testis*, tumores hematolinfóides e outros diversos.

A grande maioria dos tumores germinativos é derivada da neoplasia germinativa *in situ* a qual acredita-se representar células germinativas embrionárias em estágio de gonócito transformadas. A origem dos tumores não derivados de células germinativas *in situ* é incerta.

Os tumores germinativos invasivos originários de neoplasia germinativa *in situ* apresentam de forma constante ganho do cromossomo 12p. Isto, entretanto, não ocorre na neoplasia germinativa *in situ*.

NEOPLASIA GERMINATIVA *IN SITU*

Skakkebaek em 1972 descreveu células com atipias no interior de túbulos seminíferos com característica gonócito-símile. Ele propôs que estas células seriam uma forma de carcinoma *in situ* e precursor de neoplasias germinativas invasivas do testículo. Em estudos posteriores foi observado que 50% de pacientes mostrando estas células atípicas evoluíam com neoplasia invasiva. Estas células podem ser vistas em testículos criptorquídicos, biópsias para estudo de infertilidade e em gônadas disgenéticas. Na edição de 2016 do livro de tumores da WHO, o termo “neoplasia germinativa *in situ*” substituiu o termo anterior “neoplasia germinativa intratubular”.

Morfologicamente se assemelham a células de seminoma e podem ser vistas com frequência em túbulos rodeando esta neoplasia ou de outros tipos histológicos. As células atípicas são volumosas e mostram núcleos hiper cromáticos com nucléolos evidentes. Mitoses podem ser vistas. O citoplasma cora com o PAS e a imunoistoquímica é positiva para fosfatase alcalina placentária (PLAP) e OCT3/4 (Fig.8.1). O CD117 (c-kit) não deve ser utilizado na identificação destas células, porque também é positivo em espermatogônias normais.

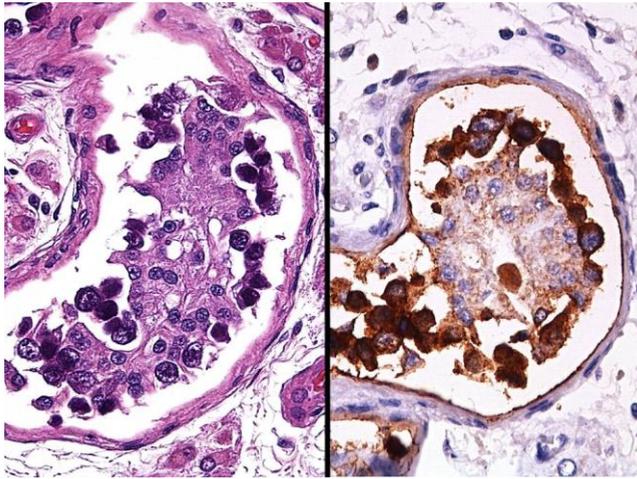


Fig.8.1 Neoplasia germinativa *in situ*. Notar as células atípicas de contorno irregular e núcleos hiper cromáticos em HE e positivas para PLAP em imunohistoquímica à direita. Na porção central dos túbulos estão presentes células de Sertoli normais.

TUMORES GERMINATIVOS DERIVADOS DE NEOPLASIA GERMINATIVA *IN SITU*

TUMORES PUROS (um só tipo histológico)

SEMINOMATOSOS

Seminoma. É o tumor mais comum do testículo, sendo mais frequente na terceira e quarta décadas (Young e Scully,1990).

Macroscopia. O testículo atingido (raramente os dois) apresenta-se aumentado de volume, podendo atingir vários centímetros, com forma conservada e túnica vaginal quase sempre intacta. O tumor tem consistência mole e superfície de corte branco-acinzentada, homogênea, com áreas amareladas de necrose simulando caseificação.

Microscopia. É formado por agrupamentos sólidos de células uniformes, citoplasma claro devido à presença de glicogênio demonstrado pelo PAS, núcleos geralmente arredondados com cromatina uniformemente distribuída em meio a estroma conjuntivo frouxo. Um achado frequente é o infiltrado de células linfocitárias no estroma (Fig.8.2). Excepcionalmente o citoplasma não é claro tendendo a denso com tonalidade variando de basófila a eosinófila (Fig.8.3). Em alguns casos, o estroma pode apresentar reação granulomatosa (Fig.8.4) que pode ser exuberante mascarando inclusive as células neoplásicas. O encontro de infiltrado inflamatório linfocitário abundante no estroma de uma neoplasia metastática levanta a suspeita de que o tumor primário seja seminoma. Devido à presença de glicogênio, o citoplasma cora-se pelo PAS.

Em 10% dos casos há elevação de β -hCG (gonadotrofina coriônica). Nestes casos observam-se células gigantes idênticas às do sincitiotrofoblasto e responsáveis pela elevação da β -hCG (Fig.8.5). Entretanto, pode haver elevação da gonadotrofina sem presença de células do sincitiotrofoblasto. É importante não interpretar erroneamente tais células como sendo coriocarcinoma e, portanto, um tumor com mais de um tipo histológico (no coriocarcinoma, além

do sincitiotrofoblasto estão presentes células do citotrofoblasto).

O arranjo do seminoma é sólido, porém em alguns casos raros pode ser pseudoglandular (ou microcístico) (Fig.8.6), cordonal (Fig.8.7) ou tubular (Fig.8.7a). Muito raramente as células do seminoma podem mostrar aspecto de células em sinete. Alguns seminomas podem apresentar áreas com pleomorfismo nuclear e figuras de mitose frequentes sendo denominados *atípicos* ou *anaplásicos* (Fig.8.8). É controverso se são mais agressivos que os usuais. É importante que estas áreas não sejam verdadeiramente focos de carcinoma embrionário sendo aconselhável o uso de imunohistoquímica para o diagnóstico diferencial (Tickoo SK et al.2002). A Fig. 8.8 mostra um seminoma com área de núcleos atípicos na qual deve ser excluída esta possibilidade. A positividade para CD-117 (c-kit) e a negatividade para CD30 mostrou seminoma atípico (ou anaplásico) e não carcinoma embrionário (Fig. 8.9). Os marcadores imunohistoquímicos preferenciais para o seminoma são o OCT3/4, CD117 (c-kit) e PLAP (Tab.8.3).

Deve-se atentar para o fato de que o seminoma é o tumor que mais frequentemente mostra artefatos de estiramento e arraste podendo inclusive simular êmbolos vasculares neoplásicos (Fig.8.10).

O seminoma estende-se, com frequência, ao epidídimo e ao cordão espermático. Na *rete testis* pode se propagar de modo *pagetoide*. As metástases mais comuns ocorrem nos linfonodos lombares, ao nível das artérias espermáticas; metástases hematogênicas atingem preferencialmente pulmões e fígado. O seminoma é muito sensível à quimio e radioterapia e tem excelente prognóstico quando não associado a outros tipos histológicos. Sobrevida de cinco anos após orquiectomia é de 99% para os tumores confinados ao testículo e de 70%-89% para aqueles com metástases.

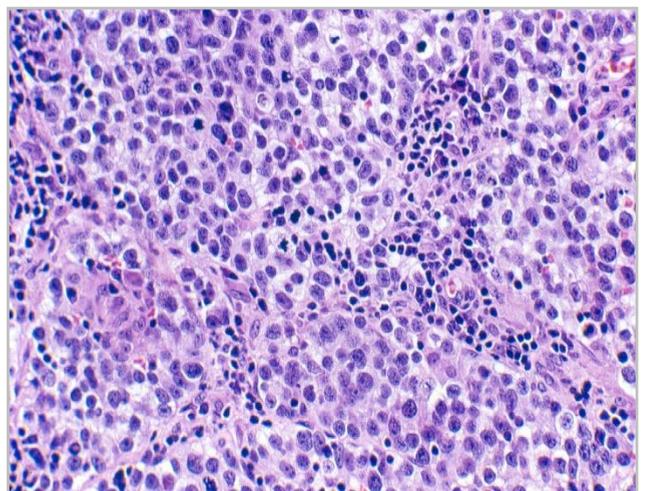


Fig.8.2 Seminoma. Notar o infiltrado inflamatório linfocitário no estroma.

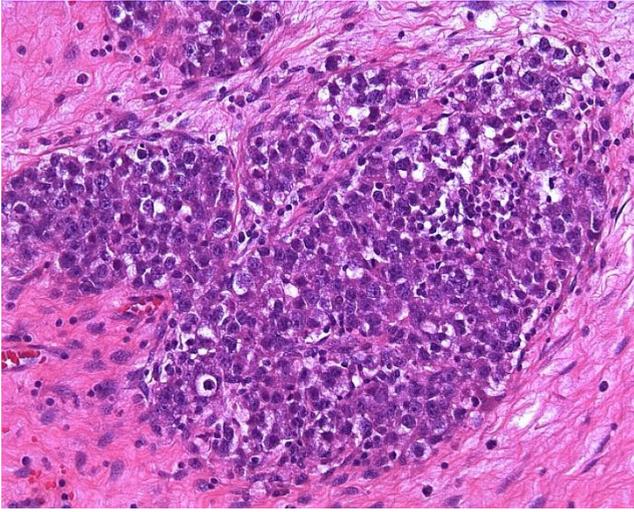


Fig.8.3 Seminoma com células de citoplasma denso com tonalidade basófila ou eosinófila.

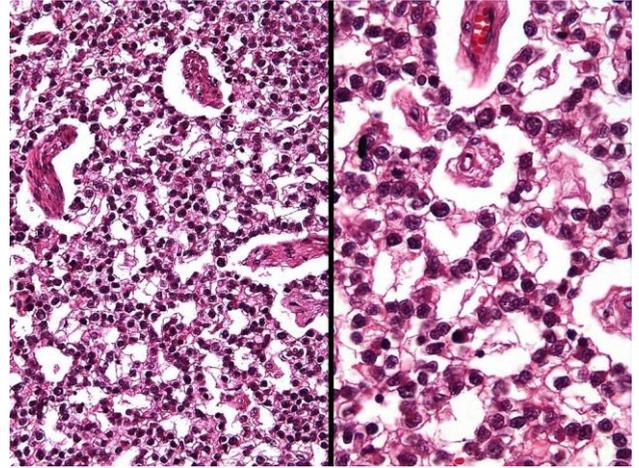


Fig.8.6 Seminoma com arranjo pseudoglandular ou microcístico.

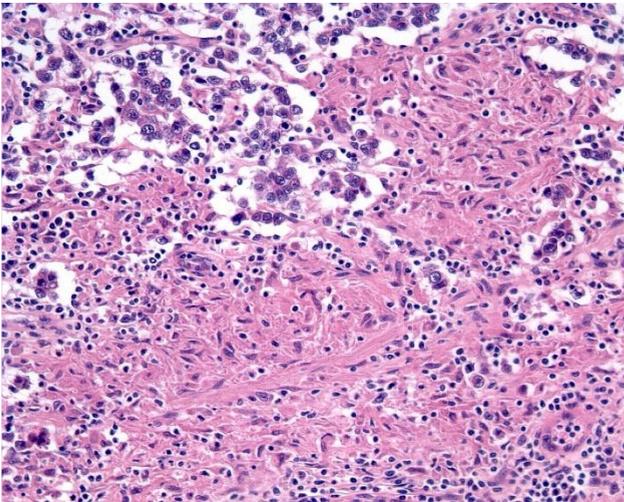


Fig.8.4 Seminoma com reação granulomatosa no estroma.

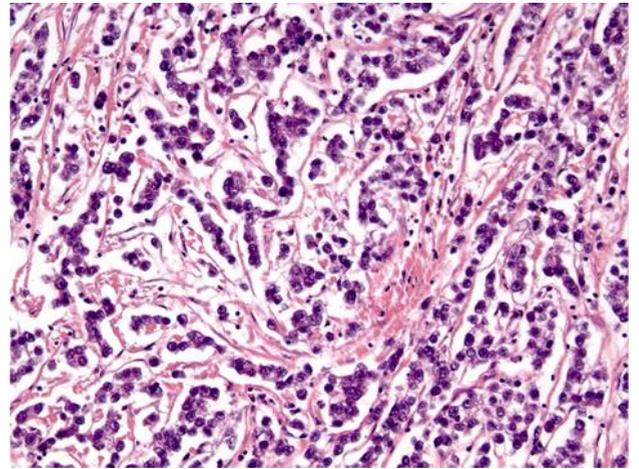


Fig.8.7 Seminoma com arranjo cordonal.

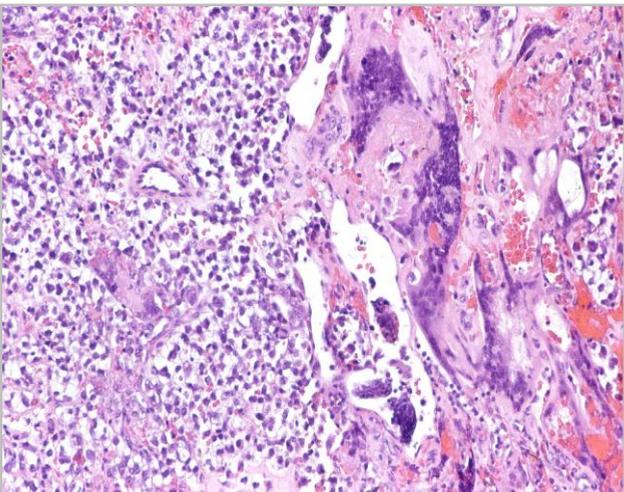


Fig.8.5 Seminoma com foco de células do sincitiotrofoloblasto.

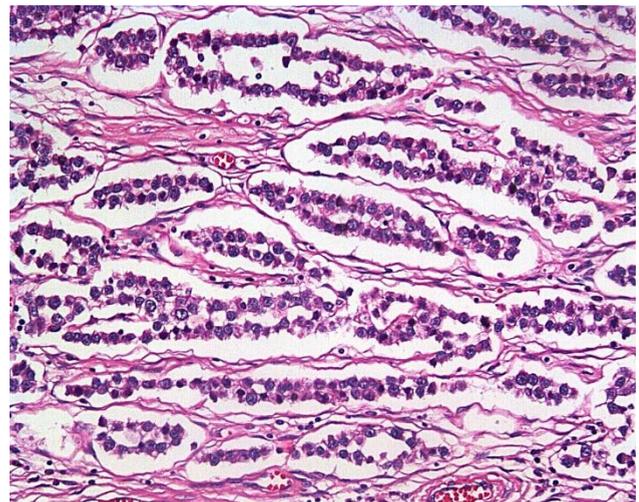


Fig.8.7a Seminoma com arranjo tubular.

9-PÊNIS E ESCROTO

LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Hipospádia e epispádia. Por anomalias no desenvolvimento embrionário, o orifício da uretra peniana, em vez de se abrir na ponta da glândula, abre-se na porção ventral (hipospádia) ou dorsal do pênis (epispádia). Esta última possibilidade pode estar associada à extrofia vesical (Fig.9.1).



Fig.9.1 Epispádia completa associada com extrofia vesical. A bexiga mostrava cistite glandular crônica intestinal.

Fimose e parafimose. Ocorre quando o orifício do prepúcio é muito pequeno impedindo a retração e consequente exteriorização da glândula. A importância da fimose reside no fato de dificultar a higiene local propiciando o acúmulo de smegma que favorece o aparecimento de infecções secundárias: balanites (infecção da glândula), postites (infecção do prepúcio) e balanopostites. Possivelmente, favorece também o aparecimento do próprio carcinoma epidermoide do pênis.

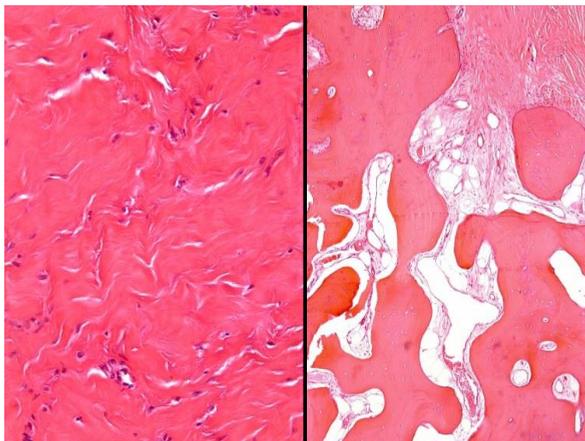


Fig.9.2 Tecido fibroso hialinizado no cordão da doença de Peyronie com áreas de ossificação (à direita).

Doença de Peyronie. Ocorre uma fibrose em forma de um cordão ao longo do corpo do pênis. Esta fibrose resulta em dor e curvatura do pênis, mais acentuada durante a ereção.

Há formação de uma placa, nódulo ou zona endurecida na túnica albugínea com perda da elasticidade. Durante a ereção a zona pouco elástica restringe o alongamento peniano ocasionando graus variados de curvatura.

A fisiopatologia da moléstia é pouco compreendida; a hipótese mais aceita é trauma produzindo delaminação da albugínea com infiltrado inflamatório; a cicatrização com fibrose exagerada seria o desfecho final (Fig.9.2).

Priapismo. É uma ereção involuntária, não associada a estímulo sexual e dolorosa do pênis. Uma das causas é a anemia falciforme com obstrução dos vasos do corpo cavernoso pela falcização de hemácias (Fig.9.3). O tratamento deve ser feito o mais precocemente possível porque pode resultar em disfunção erétil por causa da necrose e consequente evolução para fibrose dos corpos cavernosos (Fig.9.4). O corpo esponjoso não é comprometido.

O priapismo é classificado em alto e baixo fluxo. O de alto fluxo é de causa traumática; a aspiração de sangue mostra altos níveis de O₂ e o CO₂ é normal. O de baixo fluxo (mais frequente) em 60% dos casos é idiopática; outras causas são anemia falciforme (importante em nosso meio), leucemia, tumores ou infecção pélvica e uso de medicamentos; a aspiração de sangue mostra níveis de O₂ baixo e CO₂ alto

Balanite, postite e balanopostite Os processos inflamatórios do pênis usualmente acometem a glândula, o prepúcio e a uretra peniana podendo resultar de doenças sexualmente transmissíveis como, por ex., gonorreia, sífilis, cancro mole, linfogranuloma venéreo e granuloma venéreo inguinal.

Os processos inflamatórios inespecíficos correspondem às balanites (inflamação da glândula), postites (inflamação do prepúcio) ou balanopostites e são causados mais frequentemente por estafilococos, estreptococos e bacilos coliformes. A fimose e prepúcio redundante são fatores predisponentes.

Liquen escleroso e atrófico (balanite xerótica obliterante). É uma lesão mucocutânea crônica atrófica considerada, apesar de controversa, condição pré-neoplásica associada com variantes não-HPV do carcinoma epidermoide; a lesão pode preceder, coexistir ou surgir após o aparecimento do carcinoma epidermoide. É sugerido uma etiologia autoimune. Mais frequentemente envolve a glândula, prepúcio e meato uretral mas pode envolver a uretra do corpo do pênis.

A macroscopia é de áreas esbranquiçadas e atróficas na mucosa ou pele do pênis (Fig.9.5). A microscopia mostra atrofia da epiderme, fibrose e hialinização da derme a qual é delimitada na profundidade por faixa de infiltrado inflamatório linfocitário (Fig.9.6). A lesão pode se estender ao corpo peniano sendo causa de estenose uretral (Fig.9.7).

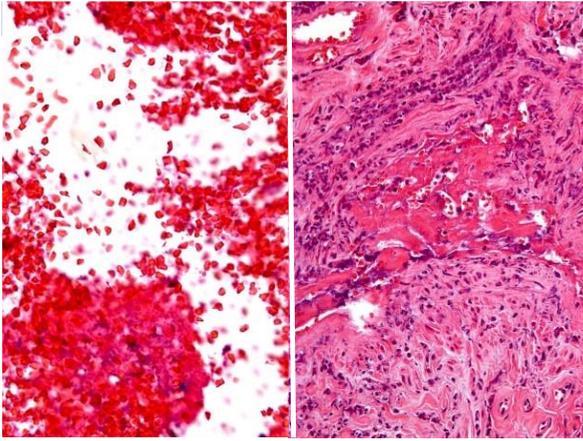


Fig.9.3 Priapismo associado à anemia falciforme. Hemácias falcizadas (à esquerda) e trombose venosa (à direita)

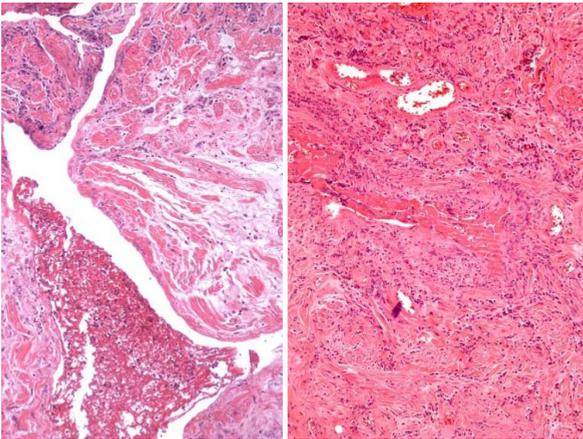


Fig.9.4 Priapismo. Necrose de fibras musculares do corpo cavernoso (à esquerda) e fibrose (à direita).



Fig.9.5 Tonalidade esbranquiçada da glânde com liquen escleroso e atrófico.

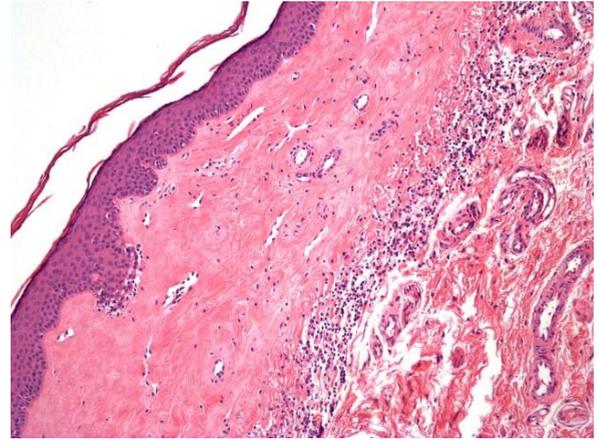


Fig.9.6 Microscopia de liquen escleroso e atrófico; atrofia da epiderme, fibrose e hialinização da derme a qual é delimitada por faixa de infiltrado inflamatório linfocitário.



Fig.9.7 Uretrocistografia mostrando estenose da uretra peniana secundária a liquen escleroso e atrófico.



Fig.9.8 Gangrena de Fournier. Extensa necrose do pênis e escroto

10-PÊNIS E ESCROTO

LESÕES NEOPLÁSICAS

PÊNIS

NEOPLASIAS PRÉ-MALIGNAS

Neoplasia intraepitelial peniana. É a denominação preferencial para carcinoma epidermoide *in situ*, podendo ocorrer em qualquer localização da mucosa ou pele do pênis, notadamente em indivíduos idosos (Chaux et al., 2010, Chaux et al, 2012). Outra denominação é doença de Queyrat quando ocorre na pele do pênis e eritroplasia de Queyrat quando ocorre na mucosa balanoprepucial (Eble et al, 2004).

Macroscopia. A lesão é isolada e se apresenta como espessamento branco-acinzentado, às vezes com ulceração superficial. Se não tratada, em cerca de 10%-20% dos casos evolui para carcinoma invasor.

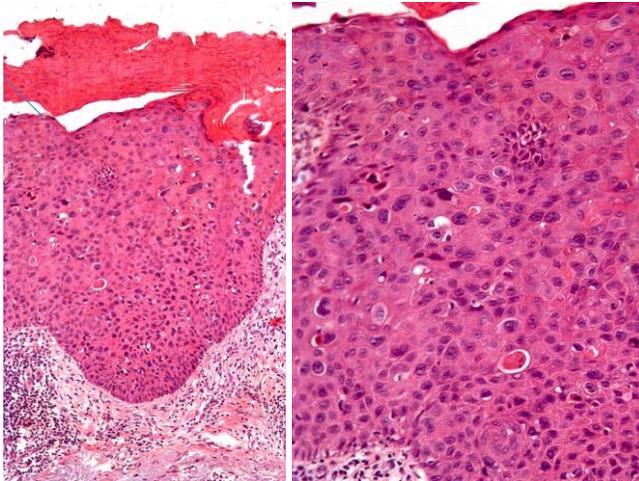


Fig.10.1 Neoplasia intraepitelial peniana diferenciada epidermoide.

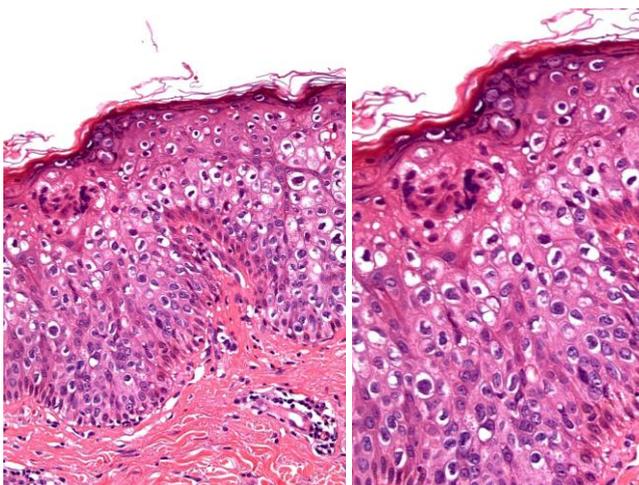


Fig.10.2 Neoplasia intraepitelial peniana indiferenciada condilomatosa.

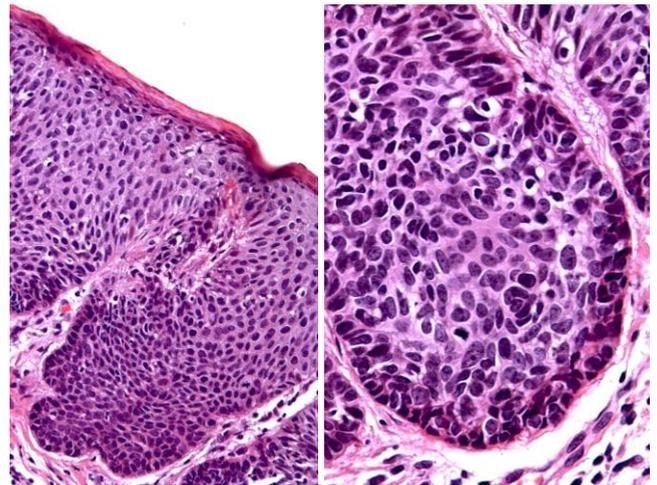


Fig.10.3 Neoplasia intraepitelial peniana indiferenciada basaloide.

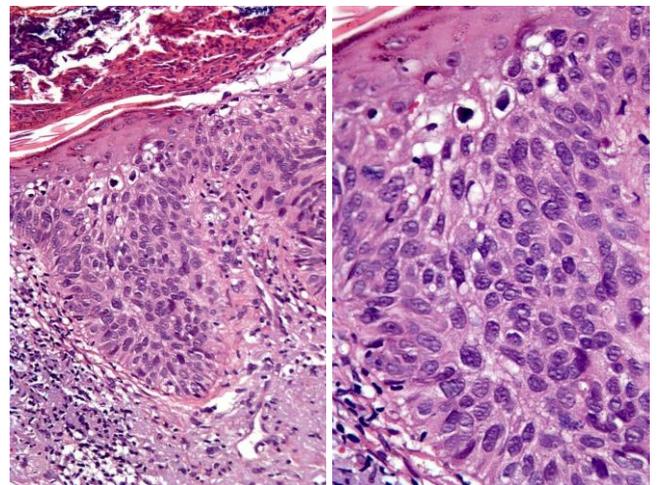


Fig.10.4 Neoplasia intraepitelial peniana mista condilomatosa e basaloide.

Microscopia. Pode ser classificada morfológicamente em diferenciada e indiferenciada podendo haver padrões mistos (Chaux et al, 2012) (Figs.10.1 a 10.4 e Tab.10.1).

Tabela 10.1 Padrões de neoplasia intraepitelial peniana

1. Diferenciada (epidermoide)
 2. Indiferenciada
 3. Mista diferenciada e indiferenciada
- Condilomatosa
Basaloide
Mista condilomatosa e basaloide

NEOPLASIAS MALIGNAS

Histologicamente os tumores penianos podem ser classificados como relacionados ao HPV, não relacionados ao HPV e mistos (Tab.10.2). Esta classificação tem implicações prognósticas. O PCR é a forma ideal de detecção do HPV, mas o p16 em imunoistoquímica é o método mais prático sendo utilizado em casos de morfologia ambígua (Mohanty et al,2023).

Tabela 10.2 Classificação morfológica dos tumores penianos de acordo com relação ao HPV

SUBTIPOS NÃO RELACIONADOS COM HPV

- Carcinoma epidermoide usual
- Carcinoma verrucoso
- Carcinoma sarcomatoide
- Carcinoma pseudoglandular
- Carcinoma adenoescamoso

SUBTIPOS RELACIONADOS COM HPV

- Carcinoma basaloide
- Carcinoma condilomatoso
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma linfoepitelioma-símile

MISTOS

SUBTIPOS NÃO RELACIONADOS COM HPV

Carcinoma epidermoide usual. É neoplasia frequente no Brasil, A Índia é a nação com a mais alta incidência da doença; no outro extremo, estão os judeus nascidos em Israel com taxa próxima a zero

No Brasil estima-se que a incidência seja de 2,9-6,8/100.000 habitantes sendo as regiões Norte e Nordeste responsáveis pelo maior número de casos. A maioria dos pacientes têm 50 a 70 anos de idade; de acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia, 19% têm menos de 40 anos e 7% menos de 30 anos. De acordo com o Ministério da Saúde brasileiro, estima-se anualmente 850 penectomias parciais ou totais; cerca de 50% destes procedimentos são executados nas regiões norte e nordeste

Entre os fatores de risco incluem-se fimose (acúmulo de esmegma), higiene precária, infecção viral por HPV (mais frequente HPV-16), exposição à radiação ultravioleta, tabagismo e o liquen escleroso e atrófico (Pizzocaro et al,1997, Gil,1998, Pompeo e Billis,2003).

O tumor origina-se preferencialmente na glande (cerca de 50% dos casos), seguida do frênulo, prepúcio e sulco balanoprepucial e, mais raramente, no corpo do pênis.

Macroscopia. O tumor apresenta-se sob as formas vegetante (38%) (Fig.10.5), ulcerada (52%) (Fig.10.6) ou nodular (10%). Na forma vegetante, o tumor cresce preferencialmente para fora, sendo o crescimento em profundidade mais lento; por isso mesmo, tem melhor prognóstico do que a forma ulcerada, que é mais infiltrativa. Em nosso meio, não raro os pacientes procuram atendimento médico tardiamente, de modo que, por ocasião do diagnóstico, a

neoplasia tem grande volume e encontra-se em estágio avançado (Fig.10.7).

Microscopia. A grande maioria dos carcinomas epidermoides (ou escamosos) do pênis, são semelhantes às neoplasias epidermoides de outros órgãos. A semelhança maior ocorre com carcinomas epidermoides da mucosa oral e vulva. Cerca de 70% dos carcinomas epidermoides do pênis são do tipo usual (Young et al,2000). O carcinoma epidermoide usual e todas as variantes têm a correspondente neoplasia intraepitelial peniana (carcinoma epidermoide *in situ*). (Cubilla et al,1993, Young et al,2000).

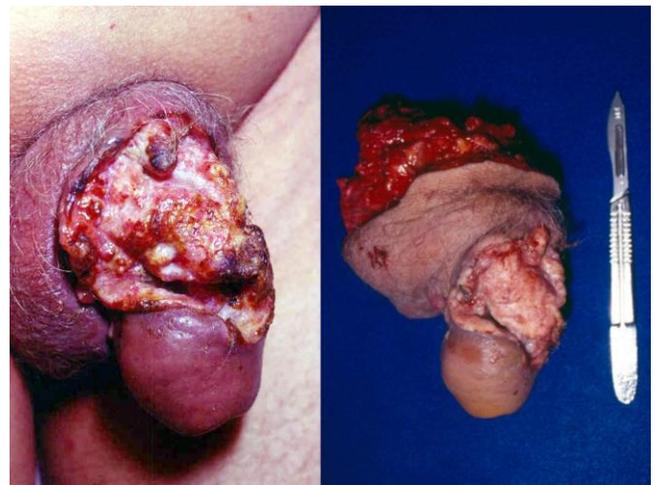


Fig.10.5 Carcinoma epidermoide do pênis forma vegetante.



Fig.10.6 Carcinoma epidermoide do pênis forma ulcerada.

ÍNDICE ALFABÉTICO

1-RIM: LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Actinomicose...9
Agenesia...1
Anéis de Liesegang...13
Arteriolonecrose...5
Arteriolosclerose...5
Arteriosclerose...5
Aspergilose...9
Aterosclerose...5
Cisto simples...13
Citomegalovírus...9
Criptococose...10
Displasia renal cística...2
DMSA...3
Doença cística adquirida...16
Doença policística do adulto...14
Doença policística infantil...15
Duplicação pieloureteral...1
Equinococose...10
Gossipiboma...17
Hidronefroze...2
Hipoplasia...1
Infarto...5
JUP...2
LECO...4
Litíase...3
Malacoplaquia...12
Necrose papilar...16
Nefrite intersticial megalocítica...12
Paracoccidiodomicose...10
Pielonefrites...5
 Agudas...6
 Crônicas inespecíficas...6
 Granulomatosas...8
Pielonefrite pseudotuberculosa...9
Pielonefrite xantogranulomatosa...11
Poliomavírus...9
Proteína de Tamm-Horsfall...3
Rim Ask-Upmark...1
Rim em ferradura...1,51
Rim esponja...16
Tuberculose...8
Uromodulina (V.proteína de Tamm-Horsfall)

2-RIM: LESÕES NEOPLÁSICAS

Adenoma metanéfrico...19
Adenoma papilífero...19
ALK...39
Angiomiolipoma...47
 epiteloide...48

*

CARCINOMA

Associado à deficiência de hidratase-fumarato...34
Associado à deficiência de succinato-desidrogenase..42
Associado à doença cística adquirida...39
Assoc. à translocação cromossômica...37
 com fusão do gene ALK...39
 de células com rearranjo TFE3...37
 de células com TFE3 alterado...38
Bifásico, alveolar e escamoso...30
Bifásico hialinizante psamomatoso...46
Convencional (V. De células claras)...23
Cromóforo...31
De células claras...23
 Com estroma leiomiomatoso...24
De células cromóforas...31
De células eosinofílicas, sólido e cístico (ESC) ...34,44
De células eosinofílicas e vacuolizadas...34
Deficiente de SMARCB1 (INI-1)...(V. carcinoma medular)
Ductal...37
Em crianças...57
Folicular tireoide-símile...46
Medular...35
Mucinoso, tubular e de céls. fusiformes...40
Não classificado...38
Papilífero...28
 com polaridade invertida...30
 glomeruloide (ou bifásico)...30
 oncocítico...30
 Whartin símile...30
Sarcomatoide...45
SOE (sem outras especificações)...46
Tubulocístico...43

*

DICER1...55
Doença de von Hippel-Lindau...23,28
ELOC...24
Entidades emergentes...46
ESC...34,44
Esclerose tuberosa...47
Estadiamento...28,62
EVT...34
Família tumor misto epitelial e estromatoso (MEST)...49
Fibroadenoma metanéfrico...20
FLI1...51
Gradação histológica
 Fuhrman...27
 ISUP...27
Fuhrman (V. Gradação histológica)
Imunoistoquímica...59
INI-1...35
KRAS...30
Leiomioma...46
Leiomiossarcoma...46
LOT...34
MEST...49
Nefroblastoma anaplásico...57

Nefroblastoma...53
 anaplásico...54
 cístico parcialmente diferenciado...55
 pós-quimioterapia...54
 Nefroblastomatose...55
 Nefroma
 cístico do adulto...49
 cístico pediátrico...55
 mesoblástico...57
 Neoplasia cística multilocular de baixo potencial maligno...42
 Neoplasias oncócicas/eosinófilas de baixo potencial maligno SOE...34
 Neoplasias em crianças...53
 Oncocitoma...21
 PNET...51
 Restos nefrogênicos...55
 Sarcoma de células claras...56
 Síndrome de Beckwith-Wiedemann...55
 Síndrome de Birt-Hogg-Dubé...33
 Síndrome de Drash...55
 Síndrome de von Hippel-Lindau...23,28,249
 Sinoviossarcoma...52
 SMARCB1 (INI-1)...35,57
 STAT6...50
 SOE (sem outras especificações)...46
 TCBE1...24
 TFE3...37
 TFEB...38
 TLE1...52
 TNM...62
 Tumor de Wilms (V. Nefroblastoma)
 Tumor eosinofílico vacuolizado (EVT)...34,46
 Tumor estromatoso metanéfrico...20
 Tumor fibroso solitário...50
 Tumor hemopoético...44
 Tumor intersticial renomedular...46
 Tumor misto epitelial e estromatoso...49
 Tumor neuroectodérmico primitivo...51
 Tumor neuroendócrino...1,51
 Tumor oncócico de baixo grau (LOT)...34
 Tumor papilífero de células claras...43
 Tumor rabdoide...57
 Tumores emergentes...46
 Tumores hemopoéticos...52
 Tumores metanéfricos...19
 Tumores oncócicos/eosinofílicos...34
 VHL...23

3-PELVE RENAL, URETER, URETRA E BEXIGA: LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Adenoma nefrogênico...65
 Amiloidose...75
 Carúncula uretral...76
 Cistite
 actínica...71
 crostosa...70
 de células gigantes...70

edematosa...68
 enfisematosa...70
 eosinofílica...72
 folicular...72
 glandular
 cística...68
 intestinal...68
 usual...68
 hemorrágica...72
 inespecífica...68
 intersticial...73
 papilífera...68
 por *S. haematobium*...75
 Cisto de úraco...63
 Condiloma acuminado...75
 Divertículo vesical...63
 Doença esclerosante associada à IgG4...68
 Ectopia de glândulas prostáticas...64
 Endocervicose...66
 Endometriose...66
 Extrofia vesical...63
 Fibrose retroperitoneal...68
 Granulomas
 pós-RTU...73
 pós-uso de BCG...73
 Hiperplasia pseudocarcinomatosa...71
 IgG4...68
 Incontinência urinária (lesões associadas ao tratamento)...76
 Malacopláquia...74
 Metaplasia
 escamosa...64
 nefrogênica...65
 Müllerianose...66
 Ninhos de von Brunn...64
 Salpingiose...66
 Síndrome da bexiga dolorosa...73

4-PELVE RENAL, URETER, URETRA E BEXIGA: LESÕES NEOPLÁSICAS

PELVE RENAL E URETER

Anéis de Liesegang...79
 Carcinoma neuroendócrino de pequenas células...79
 Carcinoma urotelial...78
 Cistadenocarcinoma de pelve renal...79
 Cistadenoma da pelve renal...79
 Papiloma...78
 invertido...78
 TNM...79

URETRA

Masculina...80
 Carcinoma urotelial...81
 Cistos...80
 Pólipo...80
 fibroepitelial...80
 Pólipos...80
 TNM...81

Uretrite...80
 papilífera...80
 polipoide...80
Feminina...81
Adenocarcinoma...82
 de células claras...82
 de glândulas de Skene...84
Carcinoma...81
 epidermoide...81
 urotelial...81
TNM...84

BEXIGA

Adenocarcinoma...97
 de células claras...98
Adenoma viloso...88
Atipia reacional...104

*

CARCINOMA...88
neuroendócrino...99
 de pequenas células...96
 de grandes células...100
 bem diferenciado...100
 misto...100
epidermoide...97
in situ...102
verrucoso...97

*

CARCINOMA UROTELIAL...88
 Configuração...88
 Diferenciação...88
 Condroide...89
 Epidermoide...89
 Glandular...89
 Osteoide...89
 Rabdoide...89
 Sarcomatoide...89
 Trofoblástica...89
Estadiamento em fragmentos de RTU...94
Elaboração do laudo em material de RTU...96
Gradação histológica...93
Subtipos...90
 Com reação osteoclástica do estroma...92
 Em ninhos...91
 Glicogênico...92
 Hepatoide...92
 Linfoepitelioma-símile...90
 Lipídico...92
 Microcístico...91
 Micropapilar...91
 Plasmocitoide...91
Vias patogênicas moleculares...97

*

Displasia...103
Hamartoma...105
Hemangioma...105
Hiperplasia...102

Imunoistoquímica...97,109
Leiomioma...104
Leiomiossarcoma...104
Neoplasia papilífera de baixo potencial maligno...88
Nódulo pós-operatório de células fusiformes...106
Papiloma...86
 escamoso...88
 invertido...86
 viloso...88
Papilomatose...102
Paraganglioma...101
Rabdomiossarcoma embrionário...104
Sarcoma botrioide...104
Síndrome de Bannayan-Ridley-Ruvalcaba...105
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber...105
TNM...110
Tumor fibroso solitário...108
Tumor miofibroblástico inflamatório...106
Tumores secundários...108
Urotélio normal...102

5-PRÓSTATA: LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Adenose...139
Adenose esclerosante...140
Amiloidose...142
Anatomia...111
 Divisão em glândulas internas e externas...111
 Divisão em lobos...111
 Divisão em zonas...111
 Ducto ejaculador...112
 Tecido adiposo...111
Atrofia...121
 Classificação histológica...121
 Completa...123
 Etiopatogênese...126
 Imunoistoquímica...125
 Parcial...122
Granulomas...116
 Pós-RTU...117
 Secundários a corpos amiláceos...118
 Secundários a uso de BCG...116
Hiperplasia
 de glândulas do verumontanum...141
 de restos mesonéfricos...142

*

HIPERPLASIA NODULAR...130
Complicações e evolução...137
Doença de Marion...134
Em biópsia de agulha...136,194
Epidemiologia...130
Etiopatogênese...130
Generalidades...130
Hiperplasia cribriforme...136
Hiperplasia de células basais...135
Infarto...134

Infiltrado inflamatório..134
 Local de origem...130
 LUTS...131
 Macroscopia..131
 Manifestações clínicas..131
 Microscopia..132
 Nódulos atípicos..137
 Processamento dos fragmentos de RTU ou prostatectomia aberta..139
 RUA...131,135

*

Histologia..113
 Compartimento secretor ou luminal...113
 Compartimento basal...113
 Estroma...114
 Imunoistoquímica..113,114,212
 Malacoplaquia..120
 Melanose..142
 Metaplasia..129
 De células Paneth-símile..129
 Escamosa..129
 Mucosa...129
 Nefrogênica..129
 Urotelial..129
 Nevo azul...142
 Prostatites..115
 Agudas..115
 Associadas a doenças sistêmicas..118
 Crônicas..115
 Granulomatosas..116
 idiopática..118
 Inespecíficas..115
 Iatrogênicas..100
 Secundária a uso de BCG...116
 Pós-RTU ou biópsia de agulha...117
 Infeciosas..116
 Tuberculosa...116
 Outras...116
 Xantogranulomatosa..119

Graus 1 a 5...166
 Recomendações para variantes histológicas...169
 Recomendações para biópsias de agulha...170
 Recomendações para prostatectomia radical...170
 Reprodutibilidade do sistema...170
 Reunião de consenso da ISUP (2005)...165
 Reunião de consenso da ISUP (2014)...165
 História natural...149
 Imunoistoquímica...161,212
 34βE12...161
 expressão aberrante...162,174
 p63...161
 expressão aberrante...162,174
 AMACR...161
 NKX3.1...161
 PSA...161
 PAP...161
 Local de origem...152
 Macroscopia..153
 Microscopia..153
 Prognóstico..162
 Classificação em categorias...163
 Baseado em ensaios genômicos comerciais...163,202
 Pseudo-hiperplásico...153,156
 PSA..152
 Subtipos histológicos..150
 Adenoide-cístico (V. De células basais)..177
 Adenoscamoso..177
 Carcinosarcoma...176
 De células basais..177
 Adenoma de céls. basais...177
 De células em sinete..174
 De origem urotelial...174
 Ductal..172
 Epidermoide...176
 Linfopitelioma símile..178
 Mucoso..173
 Neuroendócrino...174
 Células do tipo Paneth-símile...175
 Pleomórfico de células gigantes..173
 Sarcomatoide..176
 Urotelial..170

6-PRÓSTATA: LESÕES NEOPLÁSICAS

ADENOCARCINOMA..149
 Alterações microscópicas pós-tratamento..163
 Hormonal...163
 Radioterápico...164
 Critérios diagnósticos microscópicos...154
 Arquiteturais..154
 Citológicos..156
 Específicos..157
 Inespecíficos..158
 Disseminação..160
 Em animais...151
 Epidemiologia...150
 Estadiamento..214
 Generalidades..149
 Gradação histológica...165
 Gradação histológica de Gleason..165

*

BIÓPSIA PROSTÁTICA DE AGULHA..170
 Achados histológicos...194
 Acompanhamento vigiado...198, 199,200,201
 -conferência do NIH...200
 -achados em biópsia preditivos de baixo risco...198
 -percentual vs extensão linear em biópsia...199
 -importância na conduta terapêutica de critérios para baixo risco...199
 -critérios de Epstein para baixo risco em biópsias...199
 -critérios em biópsia para risco intermediário favorável...200
 -elaboração do laudo anatomopatológico...201
 -ressonância magnética multiparamétrica...199
Active surveillance...(V. acompanhamento vigiado)
 AMACR...161
 ASAP...195

Avaliação de extensão tumoral em focos descontínuos na biópsia...200
 Biópsia de fusão...202
 Carcinoma intraductal...145,192,197
 Critérios anatomopatológicos e clinicolaboratoriais para carcinoma com baixo risco de ser clinicamente significativo...198
 Critérios diagnósticos histológicos...195
 Critérios para carcinoma com risco intermediário favorável de ser clinicamente significativo...200
 Elaboração do laudo anatomopatológico...200
 Ensaios genômicos comerciais que testam risco para carcinoma clinicamente significativo...163,202
 Estádio T1c com pequenos focos de adenocarcinoma..198
 Extensão extraprostática...197
 Gleason
 contagem final global (ou agregada)...201
 contagem final 2 a 4...154,196
 grau terciário...170
 Imunoistoquímica na avaliação de risco...203
 Invasão perineural...196
 Obtenção e envio do material...193
 NIP...194
 Percentual vs extensão linear do carcinoma...199
 Proposta para substituição da palavra “câncer” em biópsias com critérios de neoplasia de baixo risco...200
 Prostatite...194
 Rebiópsia...194
 Representatividade do material...193
 Ressonância magnética multiparamétrica...194
 Suspeito mas não diagnóstico...195

*

LESÕES BENIGNAS E ESTRUTURAS NORMAIS QUE SIMULAM ADENOCARCINOMA..182

Adenoma nefrogênico..184
 Adenose esclerosante..140,185
 Adenose..139,185
 Artefatos secundários ao efeito de cauterização..186
 Artefatos simulando carcinoma de células em sinete..186
 Atrofia..121,182
 Carcinoma indiferenciado vesical..187
 Carcinoma intraductal..145,192,197
 Ducto ejaculador..187
 Glândulas de Cowper..187
 Glândulas normais ao redor de nervos..188
 Glândulas normais de permeio a tecido muscular esquelético..188
 Glândulas normais sob efeito medicamentoso e/ou radio-terápico..188
 Hiperplasia cribriforme..188
 Hiperplasia da glândulas do *verumontanum*..189
 Hiperplasia de células basais atípicas..189
 Hiperplasia de células basais típicas..189
 Hiperplasia de restos mesonéfricos..190
 Infiltrado inflamatório..187
 Malacoplaquia..190
 Metaplasia margeando áreas de infarto..191
 Metaplasia mucosa..190
 Metaplasia urotelial..190

Neoplasia intraepitelial prostática..190
 Prostatite crônica granulomatosa idiopática...118,192
 Prostatite xantogranulomatosa..119,192
 Tecido paraganglionar..192
 Telescopagem...190
 Xantoma..192
 Linfoma..178
 Neoplasia intraepitelial prostática..143
 Diagnósticos diferenciais..145
 Frequência em biópsia..148
 Numa segunda biópsia...149
 Grau histológico...143
 Histórico...143
 Morfologia...143
 NIP atípica..148
 Significado biológico..148
 Tipos arquiteturais..144
 Neoplasias secundárias..159
 NIP (V. Neoplasia intraepitelial prostática)
 PIN (V. Neoplasia intraepitelial prostática)

*

PROSTATECTOMIA RADICAL..203
 Indicações de prostatectomia radical...203
 Complicações da prostatectomia radical...203
 Processamento do espécime cirúrgico..203
 Completo...203
 Parcial...203
 Avaliação da extensão tumoral...205,207
 Desenho esquemático dos achados...206
 Elaboração do laudo...206
 Número de fragmentos processados...207
 Avaliação de margens cirúrgicas...207
 Extensão extraprostática...207
 Invasão de vesículas seminais...207
 Progressão bioquímica...209
 Fatores predisponentes...209
 Ausência de neoplasia no espécime cirúrgico...211
 Margens cirúrgicas comprometidas de glândulas normais...211

*

GIST (V. Tumor do estroma gastrintestinal)
 Imunoistoquímica..212,213
 Leiomioma..181
 Bizarro...181
 Leiomiossarcoma..178
 Rbdomiossarcoma embrionário..178
 Sarcoma estromal..180
 STUMP (V. Tumor estromatoso de potencial maligno incerto)
 TNM..189
 Tumor do estroma gastrintestinal (GIST)..181
 Tumor estromatoso de potencial maligno incerto..179
 Tumor fibroso solitário..181
 Tumor miofibroblástico inflamatório..181

7-TESTÍCULO E REGIÃO PARATESTICULAR LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Apêndice epididimário..225
Apêndice testicular..225
Células mesoteliais..228
 Hiperplasia reacional..228
Cisto de cordão espermático..227
Criptorquidia..220
Ectopia..224
Espermatocite..228
Esquistossomose mansoni..216
Fusão esplenotesticular..225
Hidátide de Morgagni (V. Apêndice testicular)
Hematocele..228
Hermafroditismo verdadeiro...220
Hérnia inguinoescrotal..227
Hidrocele..228
 De colesterol..228
Infarto..226
Infertilidade..217
 Espermatogênese normal..218
 Aplasia germinativa..219
 Parada de maturação..219
 Hipospermatogênese..219
 Fibrose peritubular..219
 Lesões combinadas..219
Malacoplaquia..216
Microcalcificações..216
Orquites..215
 Bacterianas..215
 Granulomatosas..215
 Idiopática..215
 Inespecíficas..215
Rete testis..223
Sífilis..216
Torção do cordão espermático..226
Vasite nodosa..223

8-TESTÍCULO E REGIÃO PARATESTICULAR LESÕES NEOPLÁSICAS

Angiofibroma celular..251
Angiomixoma agressivo..252
Carcinoma embrionário..233
Cistadenoma papilífero...249
Cistadenoma sertoliforme...245
Cisto epidérmico..241
Cisto epidermoide..242
Coriocarcinoma..236
Diagnósticos diferenciais..241
Doença fibrosa associada à IgG4..252
Doença de von Hippel-Lindau...249
Embrioma difuso...240
ENET...238
Faixas etárias preferenciais...230
Generalidades..230
Gonadoblastoma..246

Imunoistoquímica..253
Leiomiossarcoma..249
Leucemia..247
Linfoma..247
Lipossarcoma...249
Marcadores tumorais séricos..242
Massas retroperitoneais residuais pós-quimioterapia..243
Mesotelioma ..249
Neoplasia germinativa *in situ*..230
Neoplasias epiteliais do tipo ovariano..251
PNET (V. ENET)
Poliembrioma..240
Processamento do espécime cirúrgico..243
Pseudotumor fibroso..252
Rabdomiossarcoma..249
Regressão espontânea de tumores testiculares..241
Sarcoma granulocítico..247
Seminoma..231
Síndrome de von Hippel-Lindau...249
Teratocarcinoma..240
Teratoma..237
 com componente maligno somático...237
 pré-puberal...241
TNM..254
Tratamento..242
Tumor adenomatoide..248
Tumor *burned-out*..241
“Tumor” da síndrome adrenogenital...243
Tumor de células da granulosa..245
Tumor de células de Leydig..243
Tumor de células de Sertoli..244
Tumor de grandes células de Sertoli calcificante..245
Tumor do saco vitelino..234
 pré-puberal...241
Tumor espermatocítico..240
Tumor estromatoso gonadal mioide..246
Tumor estromatoso de células em sinete...246
Tumor miofibroblástico inflamatório..252
Tumor neuroendócrino pré-puberal...241
Tumores combinados germinativos ..240
Tumores combinados de células germinativas e dos cordões sexuais e estroma gonadal..246
Tumores dos cordões sexuais e estroma gonadal..243
Tumores dos cordões sexuais e estroma gonadal não classificados..245
Tumores germinativos relacionados com neoplasia germinativa *in situ*..231
Tumores germinativos não relacionados com neoplasia germinativa *in situ*..240

9-PÊNIS E ESCROTO LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS

Balanite xerótica obliterante..255
Balanite..255
Balanopostite..255
Calcinose do escroto..259
Cistadenoma (hidrocistoma) apócrino..258
Cisto da rafe mediana..258

Condiloma acuminado..257
Doença de Peyronie..255
Epispádia..255
Fimose..255
Gangrena de Fournier..257
Hipospádia..255
Linfedema associado à obesidade mórbida..258
Lipogranulomas..259
Liquen escleroso e atrófico...255
Miíase..257
Molusco contagioso..257
Papulose bowenoide..259
Parafimose..255
Postite..255
Priapismo..255
Xantoma verruciforme..257

10-PÊNIS E ESCROTO LESÕES NEOPLÁSICAS

Carcinoma adenoescamoso..265
Carcinoma basaloide..265
Carcinoma condilomatoso..266
Carcinoma de células claras,,266
Carcinoma epidermoide do escroto..269
Carcinoma epidermoide *in situ*..261
Carcinoma epidermoide usual..262
 Biópsia da lesão..267
 História natural..266
 Metástases..268
Carcinoma linfoepitelioma-símile..266
Carcinoma pseudoglandular..265
Carcinoma sarcomatoide..265
Carcinoma verrucoso..264
Corno peniano..270
Doença de Bowen..261
Doença de Paget extramamária..269
Eritroplasia de Queyrat..261
Hamartoma fibroso da infância..270
Hemangioendotelioma epitelióide..270
Hiperplasia pseudocarcinomatosa..266
HPV...262
Leiomiossarcoma..270
Linfangioma..270
Melanoma..270
Neoplasia intraepitelial peniana..261
 Padrões histológicos...261
Neoplasias não relacionadas com HPV..262
Neoplasias relacionadas com HPV..265
Neuroma..270
p16...262
Pólipo fibroepitelial..270
Processamento do espécime cirúrgico...267
Sarcoma de Kaposi..270
TNM...268