

CAPÍTULO 11

Uropatologia

Isabela Werneck da Cunha

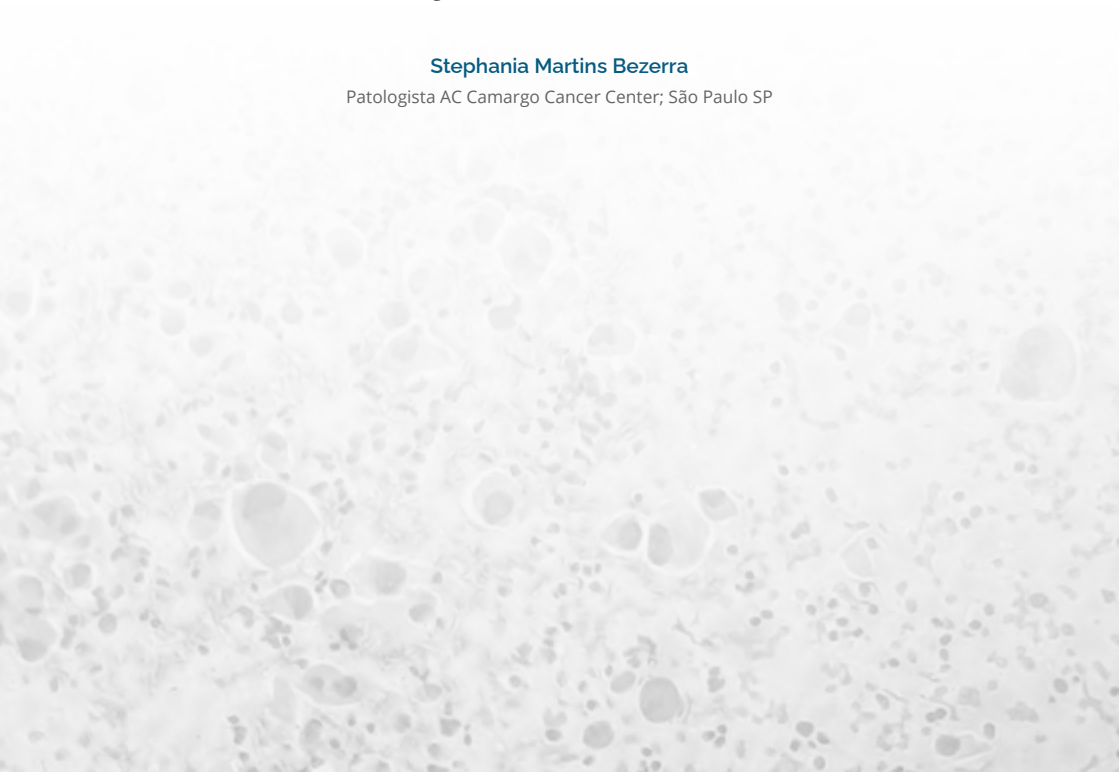
Patologista Rede D'OR-São Luiz; São Paulo SP

Luciana Schultz

Patologista Rede D'OR-São Luiz; São Paulo SP

Stephania Martins Bezerra

Patologista AC Camargo Cancer Center; São Paulo SP



11 Rim

11.1 Noções gerais de anatomia e histologia

Os rins são órgãos em formato de feijão que pesam aproximadamente 150-200 gramas no adulto cuja principal função é a filtração sanguínea. São divididos em dois compartimentos principais: o córtex e a medular. No córtex estão localizados os néfrons que são a unidade funcional básica do rim. Os néfrons são compostos pelos glomérulos e túbulos. Após a filtração do sangue pelos glomérulos, a urina segue por vários túbulos (proximais distais e coletores) passando pela medular renal até desembocar na pelve renal, esta última já revestida por urotélio.

11.2 Doenças benignas mais freqüentes

11.2.1 Doenças benignas anatomicas

A doença renal mais frequente é a litíase renal chegando a acometer até 15% da população mundial. Esta se dá principalmente pela deposição de cristais de cálcio no sistema urinário. A litíase renal pode causar obstrução do sistema urinário causando cistos que podem ser únicos os múltiplos e nos casos mais graves levando à hidronefrose e insuficiência renal.

Outras causas de obstrução renal levando à dilatação do sistema pielocalicial *são obstruções* extrínsecas causadas por aumento da prostata, tumores e estenoses de ureter ou uretra. Em crianças, a estenose congênita da junção pielo-calicial também podem levar a um quadro de nefropatia obstrutiva.

Os cistos renais (de retenção) geralmente são revestidos por camada única de células que geralmente se encontram achatadas, sem atípias. Cistos renais complexos sólido-císticos devem ser alvo de melhor investigação devido a possibilidade de serem neoplásicos.

11.2.2 Doenças benignas inflamatórias

Qualquer compartimento renal pode ser alvo de inflamação. As inflamações/ infecções renais serão discutidas no capítulo de patologia renal.

11.3 Neoplasias

Os carcinoma renais podem ser divididos em dois grupos principais; os carcinomas de córtex renal ou carcinomas de células renais (CCRs) e os carcinomas de pelve renal ou carcinomas uroteliais. Tal divisão é devida principalmente aos epitélios presentes nas diferentes partes do rim. Enquanto no córtex renal predominam túbulos e glomérulos, a pelve renal é revestida por urotélio, mesmo revestimento que seguirá todo o trajeto da urina já formada até sua excreção, ou seja, ureter, bexiga e uretra. Desta forma, os carcinomas de pelve renal (uroteliais), seguem os mesmos critérios aplicados aos tumores de bexiga.

Os Carcinomas de células renais (CCRs) correspondem a cerca de 2% de todas as neoplasias malignas do adulto. Estima-se que acometa 30 mil norte-americanos com uma mortalidade aproximada de 12 mil por ano. É a terceira neoplasia genito-urinária mais frequente e vem apresentando aumento da incidência anual nos últimos 20 anos, principalmente devido à uma maior detecção de tumores pequenos pelo aumento da frequência de exames de imagem realizados. No Brasil, a incidência desta neoplasia varia de 7 a 10

casos por 100.000 habitantes por ano nas áreas mais industrializadas, com taxas menores em regiões menos desenvolvidas.

O câncer renal é mais frequente em homens, com uma taxa de acometimento de 2 homens para cada mulher afetada e é mais prevalente entre a 6ª e 7ª décadas de vida .

Os fatores de risco mais comuns são história familiar de CCR, tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, uso de diuréticos e medicações anti-hipertensivas, dieta pobre em vegetais e frutas, insuficiência renal crônica, e doença cística renal adquirida. Síndromes genéticas como esclerose tuberosa Von HippelLindau, Birt-Hogg-Dubbé, dentre outras, também possuem risco aumentado para o aparecimento de CCRs. Somente 2 a 3% dos casos estão relacionados a CCR hereditários e familiares, mas acredita-se que esta frequência esteja subestimada devida ao não reconhecimento destas síndromes.

Os critérios classicamente utilizados como fatores prognósticos em pacientes portadores de CCR são o estadió clínico, o grau histológico, o envolvimento linfonodal e a presença de metástases à distância.

Podemos dividir os fatores prognósticos em clínicos e patológicos. Os fatores clínicos são aqueles relacionados ao paciente em si. Compostos pelo estadió clínico, seus sinais e sintomas, estado geral e parâmetros laboratoriais. Os fatores patológicos são aqueles inerentes ao próprio tumor, como tamanho, grau e subtipo histológico, presença de invasões vasculares, necrose e/ou diferenciação sarcomatóide/rabdóide.

Introduzido em 1959, o Tumour-Node-Metastasis (TNM) é o sistema prognóstico mais amplamente utilizado no CCR. O TNM se encontra atualmente na sua oitava edição e é, sem dúvida, o sistema prognóstico mais estudado e submetido a frequentes revisões pela própria AJCC, constituindo ferramenta importante na estratificação de pacientes portadores de CCR. Ele leva em consideração 3 fatores; o tamanho do tumor (T), presença de acometimento linfonodal (N) e metástase à distância (M).

Pacientes portadores de metástases ao diagnóstico apresentam prognóstico reservado, com sobrevida média de 6 a 10 meses e taxa de sobrevida em dois anos variando de 10 a 20% .

A graduação histológica de FUHRMAN estabelecida em 1982 se baseia em características nucleares como o tamanho do núcleo e nucléolos, a presença de irregularidades nucleares e a proeminência dos nucléolos. As taxas de sobrevida doença específica em cinco anos para graus 1, 2 e 3 ou 4 são 89%, 65% e 46% respectivamente. Recentemente na tentativa de tornar a graduação nuclear mais objetiva, foi criado o sistema de graduação nucleolar da ISUP que à semelhança do FUHRMAN gradua os tumores em 4 grupos mas usa o critério mais objetivo da observação do nucléolo de acordo com diversos aumentos ao microscópio.

A presença de diferenciação sarcomatóide ou rabdóide em qualquer subtipo de CCR, confere prognóstico reservado. Essa rara diferenciação é um fator preditivo e independe de doença metastática mesmo em estádios iniciais.

O CCR é uma neoplasia maligna que cresce em 85% dos casos nos túbulos contorcidos proximais. Inicialmente o CCR foi descrito por GRAVITZ et. al. no início do século vinte como hipernefoma ou tumor de Gravitz. A diferenciação entre tumor papilar e de células claras somente ocorreu em meados de 1980 e posteriormente a descrição do subtipo cromófo. Já na década de 90 os subtipos medulares, ductos coletores, dentre outros passaram a

ser identificados como entidades distintas. Nas últimas décadas, melhores caracterizações morfológicas, associadas aos avanços das técnicas de imuno-histoquímica (IHQ), citogenética e patologia molecular, além da associação destas características à evolução clínica dos pacientes, resultaram em uma maior compreensão dos CCRs. Inúmeros trabalhos foram publicados sugerindo novas entidades e melhor decorendo características clínicas e fatores prognósticos associados aos subtipos já estabelecidos. Tais estudos, culminaram em uma nova classificação dos CCRs nomeada de Vancouver 2012 (publicada em 2013), aumentando, portanto, a complexidade do diagnóstico dos carcinomas renais. Esta mesma classificação foi aceita pela OMS em 2014 sendo a classificação em vigência atualmente.

identificar os subtipos morfológicos hoje, é fundamental devido a diferenças no prognóstico e no tratamento principalmente no contexto de doença metastática. Abaixo seguem os principais subtipos histológicos de Carcinomas de células renais (CCRs).

11.3.1 Subtipos morfológicos

CCR subtipo células claras

O subtipo de CCR mais comum é o de células claras, representando cerca de 60-70% dos casos. Geralmente são esporádicos ou associados à Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL). Acometem principalmente adultos entre as 5ª e 6ª décadas de vida mas em pacientes com síndrome de VHL podem ocorrer em idade mais precoce.

Macroscopicamente são tumores bem delimitados, amarelados com focos de hemorragia na grande maioria das vezes. Quando forem múltiplos sempre devemos considerar a possibilidade de estarem relacionados a síndromes hereditárias.

Morfologicamente eles são constituídos por células claras (devido principalmente a composição de glicogênio e lipídios no citoplasma que são dissolvidos durante o processamento histológico), em diversos arranjos. (Figura 11.1) O arranjo alveolar é o mais comum seguido do padrão acinar. São tumores muito vascularizados sendo frequente áreas de hemorragia. Podem variar de baixo a alto grau histológico, o que é determinado principalmente através do seu grau nucleolar (ISUP) indo de 1 a 4. A presença de necrose, diferenciação rabdoide e/ou sarcomatóide são fatores de pior prognóstico quando presentes.

Os CCR de células claras tem propensão para metástases hematogênicas, principalmente para o pulmão e fígado mas qualquer região do corpo pode ser afetada sendo considerado um dos tumores com mais metástases para sítios pouco usuais.

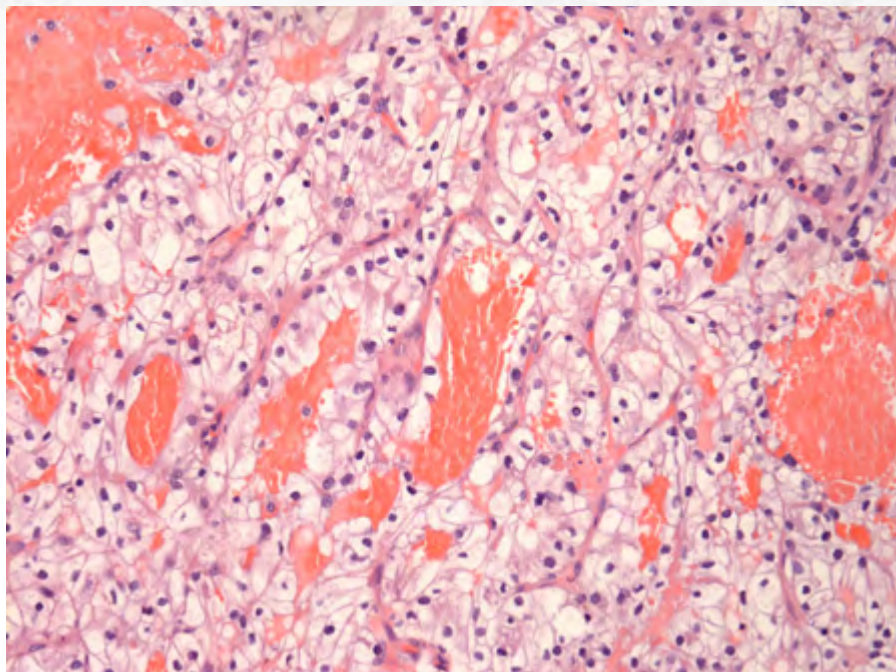


Figura 11.1.

Os carcinomas de células claras apresentam alterações no braço curto do cromossomo 3p em aproximadamente 90% dos casos. Nesta região, estão localizados os genes *VHL*, *PBRM1*, *SETD2* e *BAP1*. O gene *VHL* é um importante gene supressor de tumor. Sua perda contribui para o início, progressão e metástases nestes tumores. Ele está principalmente relacionado a via de ativação de fatores de transcrição relacionados a hipóxia contendo os genes *HIF*, *VEGF*, *PDGF* e *Glut1*.

CCR subtipo papilar

Os carcinomas papilíferos são o segundo tipo morfológico mais comum correspondendo a cerca de 20% dos CCRs. Acometem a mesma faixa etária dos CCR de células claras sendo extremamente raros em crianças.

São tumores bem circunscritos, geralmente contendo uma pseudo-cápsula, friáveis com coloração variável indo do amarelo-esbranquiçado ao castanho.

Morfológicamente são compostos de papilas apresentando na maioria das vezes macrófagos espumosos em seu eixo. (Figura 11.2) Algumas vezes estes tumores são extremamente celulares causando compactação das papilas, fazendo um padrão sólido o que às vezes dificulta o diagnóstico. Transformações sarcomatóides e rabdóides também podem ocorrer. O epitélio da papila tradicionalmente é eosinofílico sendo que o grau nucleolar pode variar. Ainda são divididos em tipo 1 e tipo 2 a depender do tipo celular re-

vestindo a papila, sendo os tipos 1 revestidos por células com citoplasma escasso e núcleo geralmente de baixo grau enquanto as papilas do tipo 2 tem abundante citoplasma e grau nuclear mais alto.

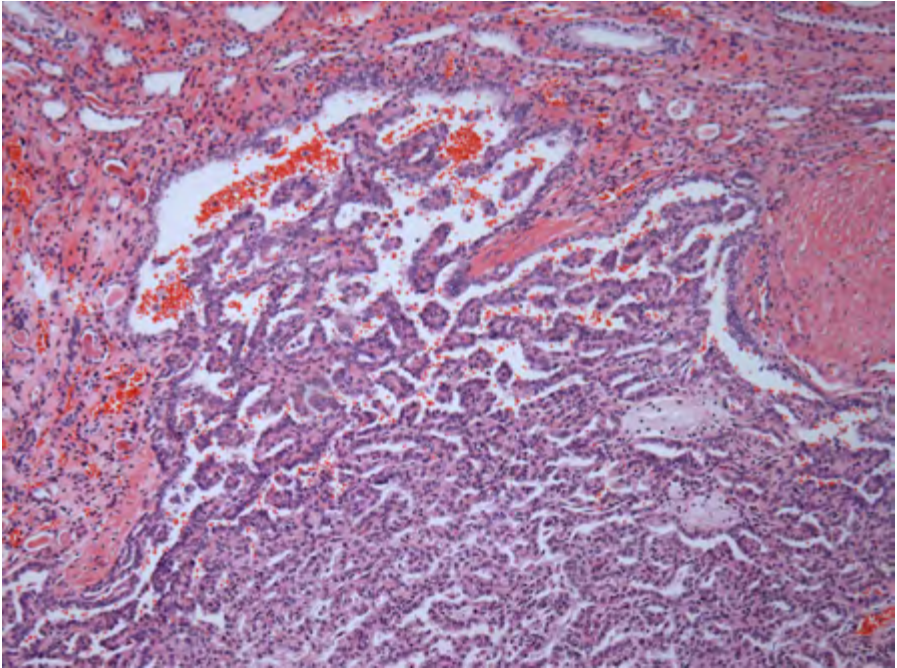


Figura 11.2.

Recentes estudo moleculares demonstraram que os carcinoma papilíferos se diferem do ponto de vista molecular. Enquanto os carcinoma papilíferos do tipo 1 geralmente estão associado a alterações no gene *MET* os do tipo 2 possuem alterações moleculares diversas indicando que talvez se tratem de diversos subtipos distintos. Alguns destes subtipos já foram melhor classificados em outras categorias cujo padrão morfológico também envolve a presença de papilas como os HLRCCs e os tumores relacionados a translocação da família MiT.

HLRCC

Os CCRs associados a Síndrome da leiomiomatose hereditária (HLRCC) foram descritos recentemente. A grande maioria era classificado como papilíferos do tipo 2. A associação deste tipo de tumor com características clínicas específicas como múltiplos leiomiomas cutâneos e/ou uterinos, além da identificação da mutação do gene da fumarato-hidratase (*FH*) nestes tumores, fez deste subtipo uma nova entidade morfológica.

São caracterizados por tumores que geralmente possuem arranjo papilar mas também podem apresentar arranjos tubulares, císticos e sólidos. São sempre de alto grau apresentando núcleo aumentado com nucléolo eosinofílico proeminente sendo caracterís-

tico deste tipo de tumor. (Figura 11.3)O citoplasma geralmente é abundante e eosinofílico. Devido à mutação de *FH*, há perda da expressão da proteína FH por imuno-histoquímica, o que é importante para a confirmação diagnóstica. Nem todo tumor com deficiência de FH está associado à hereditariedade, mas esta deve ser sempre investigada devido a sua alta associação a estes tumores sendo necessário acompanhamento e aconselhamento genético familiar.

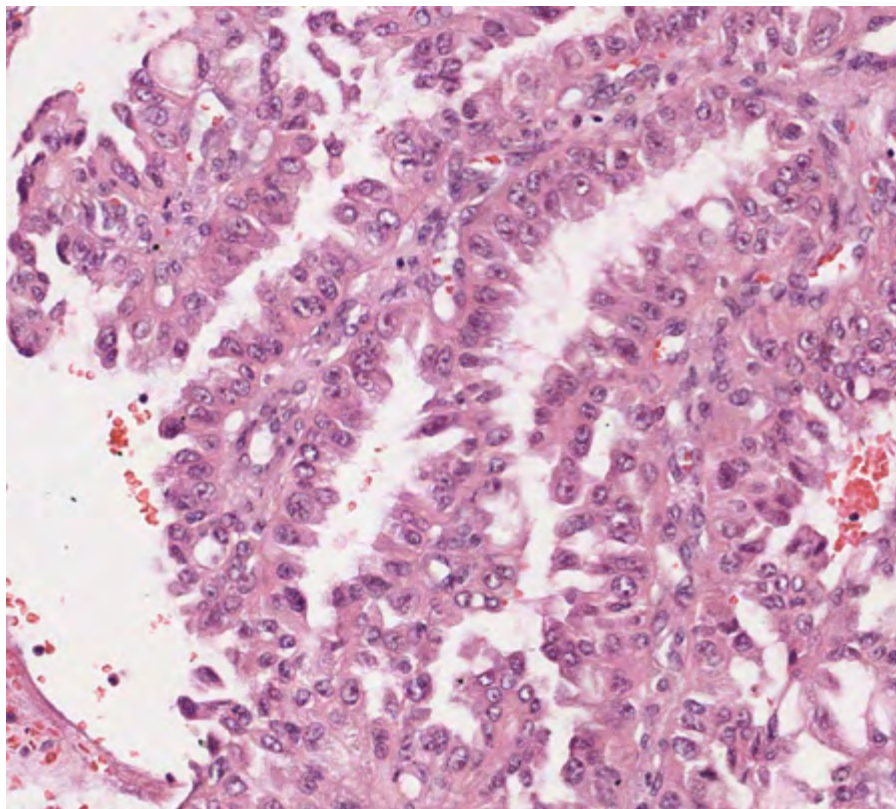


Figura 11.3.

RCCs associados a translocação da família MiT

Os carcinomas associados a translocação da família MiT são aqueles que possuem translocações principalmente dos genes *TFE3* ou *TFEB*. Correspondem a aproximadamente 3% dos CCRs em adultos mas chegam a quase 40% dos CCRs em crianças. Tem por características serem tumores papilares compostos por células claras e/ou eosinofílicas com citoplasma abundante. Alguns possuem corpos psamomatosos.(Figura 11.4) Ao contrário dos demais CCRs, eles possuem expressão de marcadores epiteliais como citoceratinas e também expressam marcadores melanocíticos. A positividade nuclear forte para TFE3 ou TFEB são altamente diagnósticas. Do ponto de vista prognóstico se assemelham aos CCRs de células claras, porém possuem uma maior propensão a metástases linfonodais.

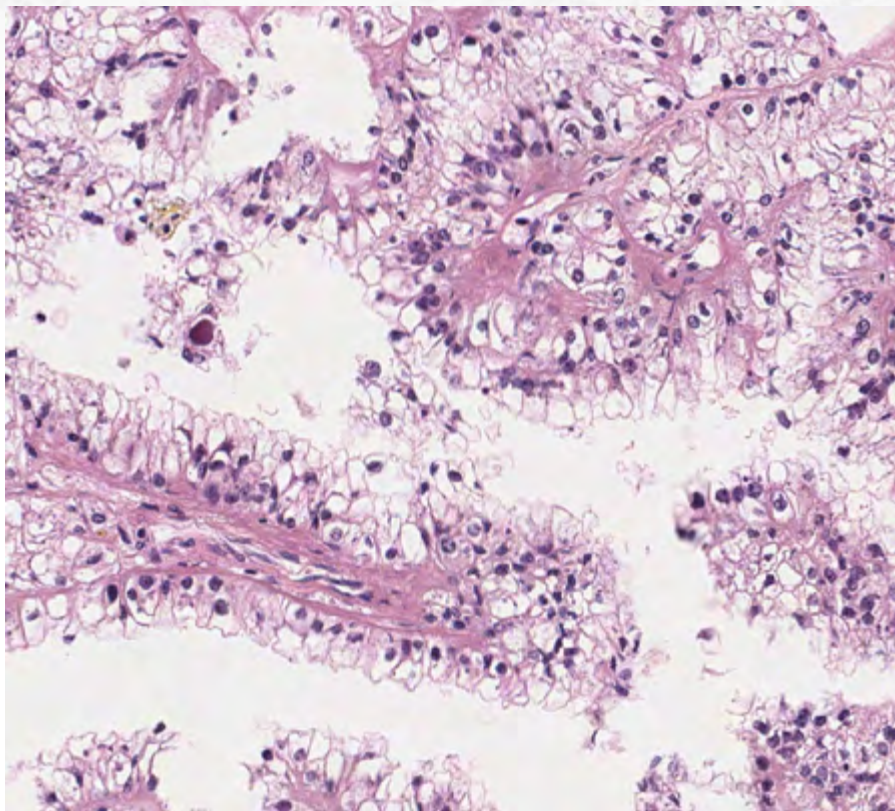


Figura 11.4.

CCR do tipo cromófono

Representam cerca de 5-7% dos CCRs. Acometem pacientes de qualquer idade sendo mais comuns após a 5ª década. Geralmente são achados incidentais em exames de imagem. Possuem boa evolução com altos índices de cura sem causar metástases. A presença de necrose e transformação sarcomatóide ou rabdoíde, conferem um pior prognóstico para este tumor.

Macroscopicamente são tumores bem circunscritos, acastanhados com cicatriz central. Histologicamente são compostos de células poligonais variando de claras a eosinofílicas, separadas por septos vasculares delicados. (Figura 11.5)

Caracteristicamente expressam CK7 e C-kit que podem ser úteis no diagnóstico. Não possuem alterações moleculares específicas sendo comum a perda de diversos cromossomos.

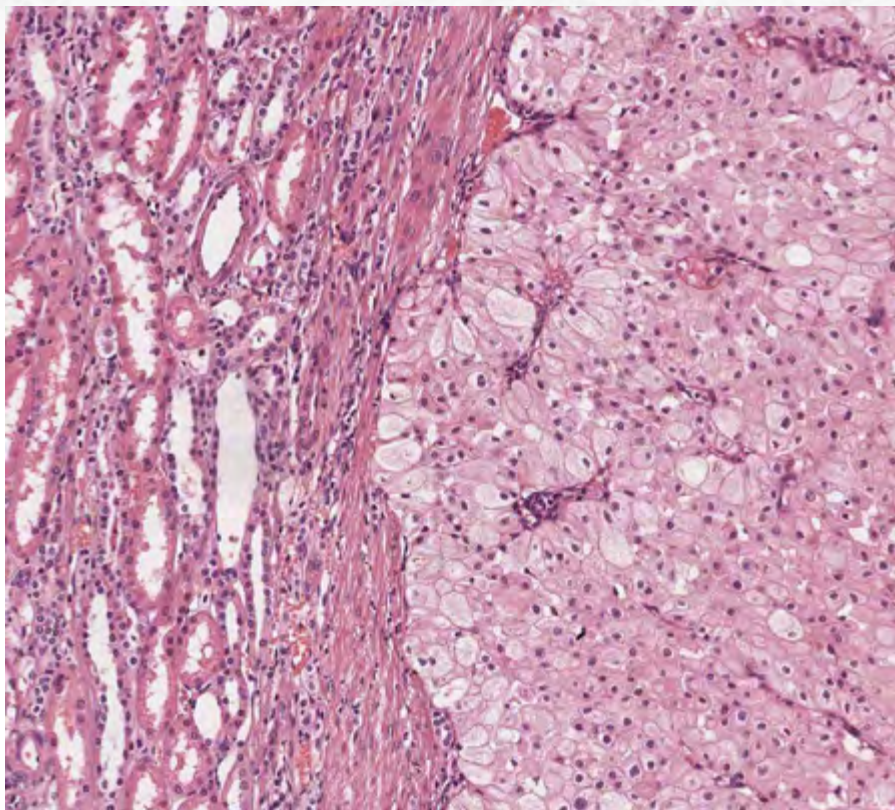


Figura 11.5.

Carcinomas de Ducto Coletor

São tumores originados dos ductos coletores de Bellini. Representam cerca de 1 a 2 % dos CCRs sendo extremamente agressivos. Cerca de 2/3 dos pacientes vão a óbito nos primeiros 2 anos.

Macroscopicamente são tumores mal delimitados, de carácter infiltrativo, geralmente esbranquiçados e endurecidos devido à extensa fibrose estromal.

Histologicamente são compostos de túbulos e/ou papilas, com atipias nucleares, padrão infiltrativo e extensa desmoplasia. A expressão de CK19, 34BE12 e CK7 usualmente estão presentes ajudando no diagnóstico.

Carcinomas medulares

São tumores muito raros que acometem principalmente pacientes com anemia falciforme. Crianças e adultos jovens são mais frequentemente acometidos mas podem ocorrer em qualquer faixa etária. Como o próprio nome indica, crescem na região medular

do rim, resultado da proliferação regenerativa crônica associada a alterações de genes relacionados a hipóxia e ciclo celular.

Possuem comportamento extremamente agressivo com padrão infiltrativo e diversos padrões morfológico como tubular, papilar, microcístico e cribriforme. Assim como os carcinomas de ductos coletores, possuem bastante necrose e desmoplasia, sendo este seu principal diagnóstico diferencial. A perda de INI1 associada a expressão de oct3/4 são úteis no seu diagnostico.

11.2 Ureter, bexiga e uretra

11.2.1 Noções gerais de anatomia e histologia

Os órgãos do trato urinário compreendem o sistema coletor da urina, ou trato urinário superior (pelves renais e ureteres) e o sistema excretor, ou trato urinário inferior (bexiga e uretra).

Enquanto o esfíncter urinário, localizado entre a bexiga e a uretra, controla a micção voluntária, o trânsito da urina pelo sistema coletor é passivo, através das junções uretero-pielica (JUP) e uretero-vesical (JUV).

Sendo um subproduto da filtração sanguínea, a urina contém ureia e outras substâncias tóxicas solúveis. Assim, todos os órgãos do sistema urinário são revestidos pela mucosa urotelial, especializada para este contato. Como toda mucosa, ela é composta por uma camada epitelial (o urotélio), que repousa sob uma camada conjuntiva vascularizada e enervada (a lâmina própria).

No urotélio, as células localizadas no compartimento basal (mais próximo da membrana basal) são imaturas, se diferenciando em direção à luz. As células maduras são chamadas luminais e dispõem do espectro completo das habilidades do urotélio, que incluem a manutenção da integridade física, permeabilidade seletiva e mecanismos de defesa. As células basais têm um renovação elevado, pois abrigam células tronco, tendo assim um papel importante na homeostase e regeneração da mucosa.

Abaixo do urotélio, jaz a lâmina própria, composta por uma rede de tecido conectivo (como colágeno e elastina), onde residem vasos sanguíneos e linfáticos, miofibroblastos, células imunocompetentes e ramos nervosos (Figura 11.6).

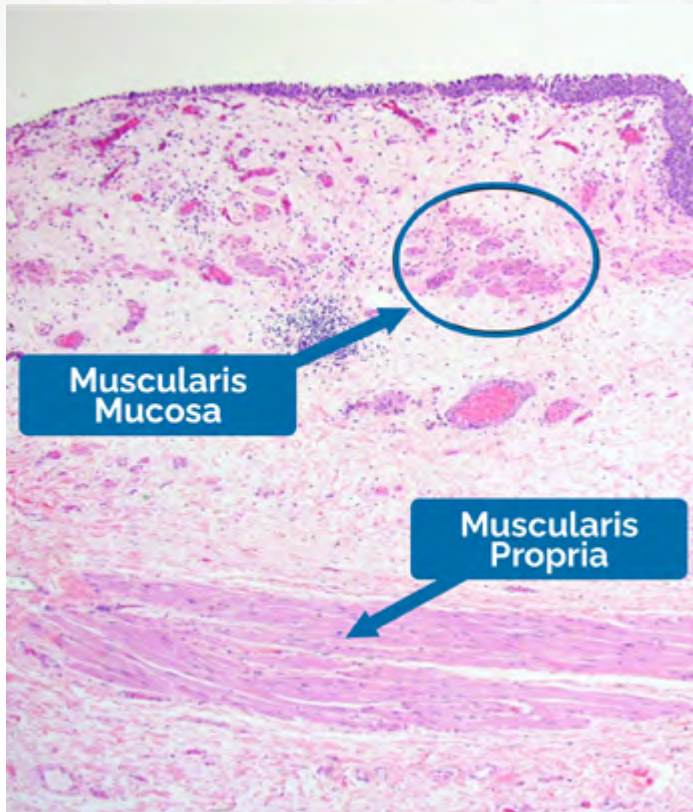


Figura 11.6.

O termo epitélio transicional é um sinônimo obsoleto de urotélio, mas útil para lembrar que essa camada tem a habilidade de revestir superfícies com alta plasticidade. Tanto o trato urinário superior quanto o inferior têm diâmetros que variam de acordo com a passagem da urina e o volume miccional. Com apenas 3 a seis camadas celulares, em média, o urotélio é capaz de adaptar-se rapidamente. Na superfície, as células “em guarda chuva” têm morfologia achatada e protegem a integridade da mucosa e evitando a perda de coesividade celular e descamação, enquanto as células mais basais se modelam de acordo com a necessidade. Em geral, a mucosa leva cerca de um ano para se renovar completamente, portanto a probabilidade de observar-se uma figura de mitose fora de condições patológicas é muito baixa.

11.2.2 Doenças benignas mais frequentes

11.2.2.1 Doenças benignas anatomicas

Hidronefroze e hidroureter consistem na dilatação destes segmentos do sistema coletor, podendo ter causas anatômicas ou funcionais. O aumento na pressão altera a filtra-

ção glomerular, transporte de íons nos túbulos e fluxo sanguíneo no parênquima renal. A taxa de filtração glomerular declina de maneira significativa, horas após uma obstrução urinária aguda, podendo persistir por semanas mesmo após o alívio da causa.

A causa mais comum da hidronefrose pediátrica é a **obstrução de JUP** (junção pie-li-calicial), que em geral tem causa congênita, é mais comum em meninos e pode cursar com infecções urinárias de repetição. A iatrogenia, em qualquer altura dos ureteres, deve sempre ser considerada no diagnóstico diferencial de hidronefrose em pacientes com antecedentes cirúrgicos abdominais e pélvicos ou ureterosopia prévia. Outras causas de hidronefrose em adultos incluem tumores uroteliais da mucosa do trato urinário superior, ou obstrução extrínseca por tumores avançados, tanto do trato urinário inferior, como de outros órgãos da pelve. O exame tomográfico, especialmente com contraste para vias urinárias, é um bom método para diferenciar entre causas intrínsecas e extrínsecas de obstrução ureteral. Outras causas de obstrução incluem cálculos renais em trânsito e infecções, como tuberculose e schistosomose.

O **divertículo vesical** consiste em uma evaginação da mucosa através da parede muscular da bexiga. Pode ser congênita ou, mais frequentemente, adquirida como consequência de obstrução crônica da uretra no contexto de hiperplasia prostática benigna (HBP). Embora a maior parte dos divertículos seja assintomática, eles podem atingir volumes consideráveis. A estase urinária está associada a infecções e inflamação crônica. Acredita-se que este cenário possa estar relacionado ao risco aumentado de desenvolvimento de neoplasia, uma vez que a incidência de tumores intra-diverticulares é maior do que em segmentos anatomicamente normais da bexiga.

A **persistência do úrac** corresponde à patência do pertuito, podendo resultar em perda de urina pela cicatriz umbilical, mas, mais frequentemente, a sub-patência leva a formação de cistos. Os remanescentes uracais podem dar origem ao adenocarcinoma de úrac, que apresenta-se como um nódulo ou cisto na parede anterior da bexiga, composto por células malignas mucoprodutoras.

11.2.2.2 Doenças benignas inflamatórias

A inflamação da bexiga, ou cistite, é inespecífica na maioria dos casos. A infecção ascendente por bactérias coliformes é a causa mais comum, sendo portanto bem mais frequente em mulheres, cuja uretra é mais curta. Em homens, as **infecções urinárias** frequentemente associam-se a infecções penianas e presença de catéteres. Ressalta-se também que, na uretra, o termo uretrite é tipicamente reservado para infecções sexualmente transmissíveis.

Causas de cistite não-infecciosa incluem efeito tóxico-medicamentoso, cistite radio-induzida, autoimune e hipersensibilidade. Condições específicas que mimetizam cistite clinicamente incluem carcinoma urotelial *in situ*, cálculos vesicais e corpo estranho. Cálculos vesicais em geral cursam com infecções prévias.

Uma cistite de natureza inespecífica pode cursar com um quadro morfológico característico e, assim, definir entidades distintas. A **cistite polipoide** ou a **cistite folicular**, por exemplo, produzem lesões exofíticas ou sobrelevadas, eventualmente mimetizando clinicamente uma neoplasia papilífera. Quando há inflamação, a lâmina própria aumenta de volume, devido à congestão, acúmulo de líquido (edema) e de células inflamatórias (por vezes formando folículos linfóides), e projeta-se para a luz.

Em quadros inflamatórios inespecíficos, pode haver proliferação epitelial reacional. Neste contexto, o urotélio pode apresentar **atípias reacionais** caracterizadas por aumento nuclear uniforme e nucléolo puntiforme visível, com manutenção da organização das células perpendiculares à membrana basal (polaridade basal). À histologia, o diagnóstico diferencial se faz com carcinoma urotelial *in situ*, onde há aumento variável no tamanho nuclear (pleomorfismo), com nucléolos grandes e perda da polaridade basal. Figuras de mitose podem estar presentes em ambas situações e não são úteis neste diferencial. A espessura do epitélio também não é um critério, pois pode estar muito aumentada em quadros reacionais e muito diminuída em quadros neoplásicos. Outro fenômeno fisiológico que pode ocorrer em cistites é a proliferação dos ninhos de von Brunn. Estes consistem em invaginações curtas do epitélio para a espessura da lâmina própria, muito comuns na uretra e regiões periorificiais. Em certas situações, as células mais superficiais dos ninhos podem sofrer metaplasia cuboidal ou colunar, gerando espaços de pequeno ou médio volume (cistite glandular e cistite cística, respectivamente). Outras respostas frequentes na injúria crônica ao urotélio incluem metaplasia intestinal e escamosa, esta última sendo fisiológica na região do trígono em mulheres.

A **cistite hemorrágica** apresenta-se com hematúria e sintomas miccionais irritativos. Resulta de dano à mucosa urotelial e/ou vasos na lâmina própria, causado por toxinas (como derivados de anilina), patógenos (como *E coli*, adenovírus), radiação, drogas (como ciclofosfamida, antibióticos) ou doenças. Pacientes com hematúria sem causa definida devem ser investigados para neoplasia urotelial.

A **cistite intersticial** é uma síndrome clínica comum em mulheres adultas, caracterizada por aumento da frequência urinária diurna e noturna, urgência urinária e dor pélvica. A etiologia é pouco definida, assim como os critérios diagnósticos, sendo necessário excluir outras doenças, como endometriose, fissuras ou infecções urinárias. Caso seja feita biópsia, os achados histológicos são inespecíficos. Estudos moleculares recentes postulam que a dor decorra, em parte, devido à hiper-permeabilidade do urotélio ao potássio na urina, levando à estimulação dos ramos nervosos da lâmina própria, sem causar alterações morfológicas visíveis. A doença é dividida clinicamente em formas ulcerativa (sintomas mais localizados) e não ulcerativa (sintomas sistêmicos). A evolução pode cursar com fibrose transmural e prejuízos de função contrátil.

A **malakoplakia** é uma doença rara, mas que costuma acometer o trato urinário. É causada por um defeito na função fagocítica dos macrófagos, que interfere no potencial degradativo dos fagossomos. Mediante uma infecção (*E coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *S aureus*, *P aeruginosa*), os fagossomos ficam repletos de produtos bacterianos incompletamente digeridos. O resultado morfológico são macrófagos com citoplasma abundante, granuloso, contendo partículas e debris bacterianos, causando uma reação inflamatória do tipo granulomatosa. Os lisossomos sofrem deposição de cálcio, formando concreções mineralizadas de aspecto laminar, conhecidas como corpos de Michaelis-Gutmann, que são patognomônicos da doença.

11.2.3 Neoplasias

11.2.3.1 Neoplasias benignas

A **carúncula** uretral é uma tumoração que ocorre próximo ao orifício externo da uretra de mulheres, frequentemente após a 5ª década. Supõe-se que a lesão tenha início com a obstrução dos ductos de glândulas parauretrais, formando nódulos compostos por lâmina própria inflamada, associada a hiperplasia do epitélio de superfície.

O **adenoma nefrogênico** é uma neoplasia formada pela proliferação de estruturas tubulares revestidas por células achatadas de diferenciação semelhante – se não igual – às células dos túbulos coletores renais e, sendo assim, expressam o fator de transcrição PAX-8. Pode ter padrão tubular ou papilífero (Figura 11.7), formando pequenas massas de padrão exofítico na mucosa.

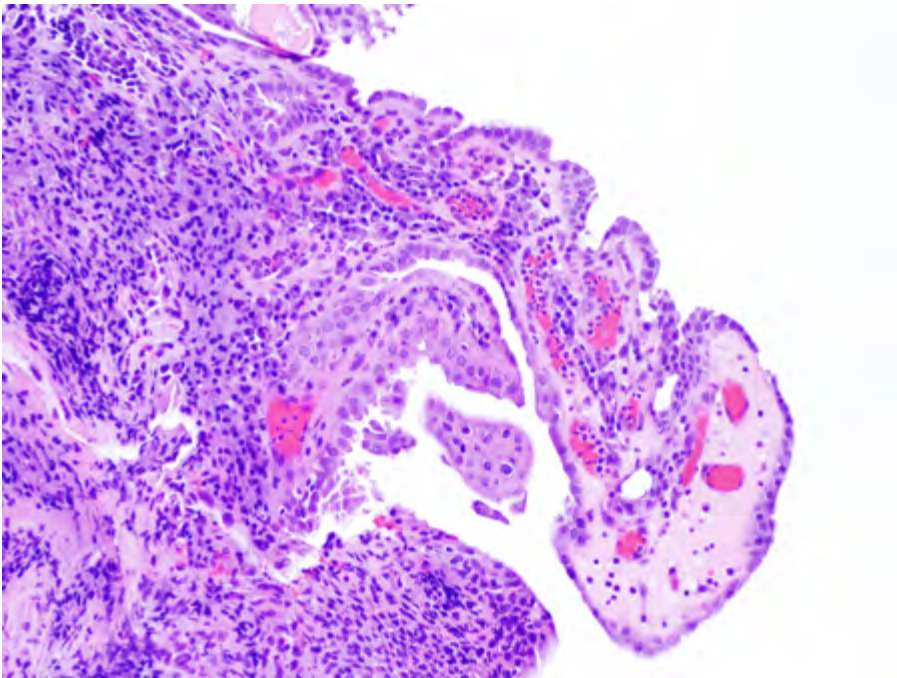


Figura 11.7.

11.2.3.2 Neoplasias malignas

O **carcinoma urotelial** é tão majoritariamente o tumor mais frequente na bexiga, que muitas vezes é usado vulgarmente como sinônimo de câncer de bexiga. Ele acomete cerca de 40 mil homens e 14 mil mulheres no mundo, sendo o 4º e 9º câncer mais comum, respectivamente. A mortalidade é de cerca de 35%. O tabagismo é o fator de risco mais importante, elevando em 2 a 4 vezes a chance de um indivíduo que fuma ter câncer urotelial em relação à população não tabagista. Outros fatores ambientais incluem exposição a arsênio e cer-

tos produtos químicos industriais, especialmente no ramo de tingimento artificial (aminas aromáticas, como anilina, naftilamina, benzidina), uso abusivo de fenacetin, carbono black, tratamentos com ciclofosfamida. A síndrome de Lynch também predispõe ao carcinoma urotelial, em especial o trato urinário superior. O urotélio, é claro, é exposto a muitos carcinógenos, que se apresentam concentrados na urina. Portanto, é inclusive intuitivo que o consumo de bastante água e outros líquidos reduzam o risco de carcinoma urotelial.

Enquanto a cistite pode causar projeções polipoides ou sésseis na luz, quando a lâmina própria se projeta através de um eixo conjuntivo vascularizado, está implícita uma arquitetura organizada com a colaboração do microambiente, para uma finalidade mais duradoura. A presença de **eixo conjuntivo-vascular** define uma estrutura chamada papila (Figura 11.8), que, no trato urinário, ocorre apenas no contexto de neoplasia (benigna ou maligna).

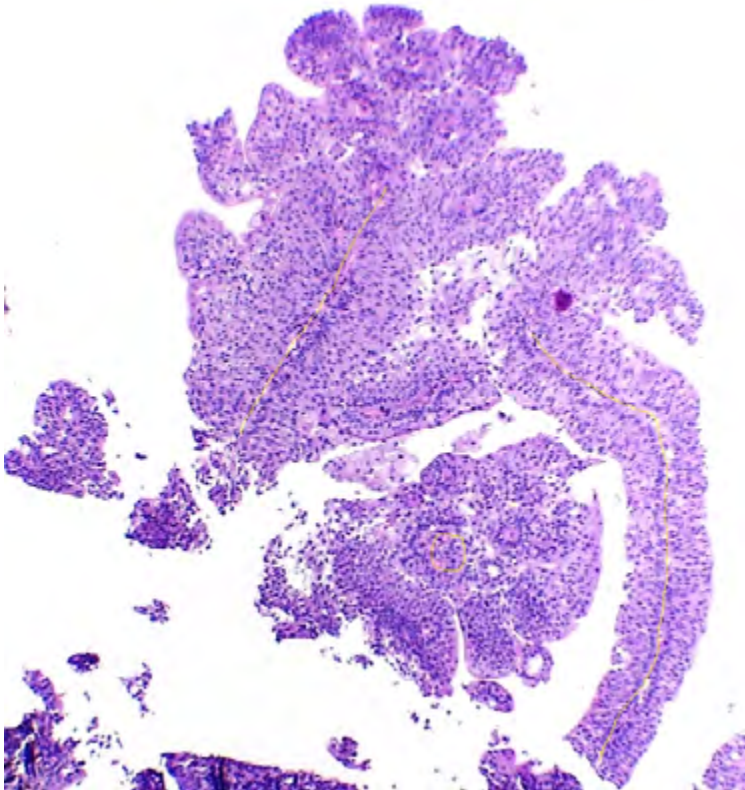


Figura 11.8.

A papila é capaz de acomodar uma população crescente de células uroteliais em proliferação. À semelhança das estruturas vilosas da mucosa intestinal, que são capazes de aumentar a superfície de contato com o meio externo, as papilas aumentam a superfície disponível para ancoragem das células epiteliais. Na bexiga, mutações de ganho de fun-

ção em oncogenes, como *HRAS*, *PI3K* e *FGFR3* estão presentes nas lesões papilíferas não invasivas, resultando em estímulos proliferativos sustentados que aumentam a população de células uroteliais. Através da interface amplificada pelos eixos conjuntivo-vasculares das papilas, a lâmina própria pode continuar a suprir nutrientes, oxigênio, hormônios e outras necessidades celulares vitais.

A **nomenclatura** dos tumores uroteliais, como em muitos outros órgãos, pode ser confusa. O nome de um tumor, em linhas gerais, procura incluir a linhagem de diferenciação e o potencial de malignidade. Em relação aos tumores uroteliais, há o agravante de que não se sabe ao certo o que leva uma neoplasia precoce a progredir para invasão, visto que todo tumor papilífero na bexiga é removido assim que descoberto. Além disso, a terminologia entre tumor recorrente ou segundo primário pode ser inexacta, uma vez que cerca de 40% dos tumores são múltiplos ao diagnóstico e 70% dos pacientes com tumores superficiais terão novas lesões após a primeira cirúrgica. Assim, a classificação padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS) / Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) busca definir entidades com alto valor preditivo em relação ao comportamento biológico. Ela é puramente morfológica, dividindo os tumores uroteliais em papilíferos e não papilíferos, e estratifica cada categoria em relação ao risco de recidivas e progressão. (Quadro 1)

Quadro 1

	Carcinoma urotelial in situ	Carcinoma urotelialpapilífero não invasivo de alto grau
Citologia	Alto grau	Alto grau
Arquitetura	Plana	Papilífera
Alterações moleculares	Perda de função em genes de supressão tumoral (TP53, RB1)	Ganho de função em oncogenes (FGFR3, HRAS)
Risco de progressão para invasão (em 5 anos)	Alto (20%-50%)	Relacionado à aquisição de mutações em genes de supressão tumoral (TP53, RB1)
Sintomas mais frequentes	Irritativos	Hematúria
Aspecto à cistoscopia	Lesão plana, avermelhada, aveludada	Lesão papilífera, exofítica

As lesões planas são mais propensas a cursar com sintomatologia de desconforto urinário/disúria, mas a maioria dos pacientes é assintomática. O motivo é que a barreira epitelial é mais severamente comprometida, comparado às lesões papilíferas, e os sais urinários provocam dor quando em contato com os feixes neurais na lâmina própria. Já as lesões papilíferas podem apresentar hematúria macro ou microscópica, em parte decorrente da proliferação e superficialização dos capilares da lâmina própria através dos eixos das papilas.

Entre as lesões papilíferas, estão incluídas entidades benignas (papiloma urotelial), de baixo potencial de malignidade (PUNLMP, *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*) e os carcinomas uroteliaispapilíferos não invasivos (de alto e baixo grau). Já as lesões planas incluem entidades benignas (atipia reacional), de potencial maligno incerto (UPUMP, *urothelialproliferationofuncertainmalignantpotential*) e malignas, como o carcinoma urotelial *in situ* e infiltrativo.

Na classificação de lesões planas também está inserido o diagnóstico de displasia urotelial. Esta terminologia está reservada para casos em que há alterações significativas do

urotélío que, embora ainda insuficientes para o diagnóstico de carcinoma urotelial *in situ*, não podem ser atribuídas a alterações de caráter reacional. Como se pode imaginar, a categoria reúne cenários heterogêneos e, como consequência, o comportamento dessas lesões é pouco definido. Contudo, acredita-se que representem lesões pré-neoplásicas em alguns casos e, assim, a tendência atual dos urologistas é optarem por re-biópsia neste cenário. Esta situação é diferente do UPUMP que é uma lesão bem definida morfológica e clinicamente. Consiste em alterações proliferativas do urotélío, com aspecto hiperplásico (antigamente era designada como hiperplasia urotelial), formando ondulações superficiais, contudo sem constituir eixos conjuntivo-vasculares verdadeiros, que caracterizem papilas. São vistas com maior frequência na periferia ou no sítio cirúrgico após a ressecção de um carcinoma papilífero não invasivo, especialmente de baixo grau. Assim, sua identificação não representa uma neoplasia em si, mas devido à possibilidade de associação com um carcinoma adjacente ou prévio, é referida como de potencial maligno incerto.

O carcinoma urotelial *in situ* é uma lesão de alto grau por definição. É caracterizado por aumento nuclear (ao menos 5 vezes o tamanho de um linfócito), em geral com pleomorfismo celular e hiper cromasia. A hiper cromasia corresponde ao aumento da densidade do DNA intranuclear, que é corado com hematoxilina. Enquanto as células uroteliais normais são dispostas perpendicularmente em relação à membrana basal, no carcinoma *in situ* elas formam agregados, com espaços celulares ao longo da camada epitelial, o que se define como perda da polaridade basal. Estas características citológicas podem ser idênticas ao carcinoma não invasivo de alto grau e, como ambas as lesões são intraepiteliais (e não invasivas na lâmina própria), a nomenclatura pode ser um pouco confusa neste sentido.

Esta divisão dicotômica em lesões papilíferas e planas tem forte correlação com as **vias moleculares** de carcinogênese. Enquanto as lesões papilíferas, como citado anteriormente, apresentam classicamente mutações de ganho de função em oncogenes, as lesões não-papilíferas, incluindo o carcinoma urotelial *in situ*, têm mutações de perda de função em importantes genes de supressão tumoral, relacionados ao ciclo celular, como *RB1* e *TP53* e são agressivas desde o início. Quando uma lesão papilífera progride para invasão, em geral o fenômeno é acompanhado da aquisição de mutações semelhantes às da via não-papilífera (*RB1*, *TP53*). Assim, em um tumor urotelial francamente invasivo, em que não se reconhece a lesão precursora, a detecção de uma mutação em oncogenes como *FGFR3* ou *EGFR* é um fator prognóstico favorável, visto que pode significar que a neoplasia evoluiu a partir de uma lesão papilífera e não *de novo*, a partir do carcinoma urotelial *in situ*.

Como foi dito anteriormente, a terminologia procura classificar as lesões uroteliais em entidades bem definidas em relação ao seu **comportamento**. Em linhas gerais, enquanto as lesões benignas não necessitam de seguimento, o carcinoma *in situ* e não-invasivo são tratados com onco-BCG. Carcinomas superficialmente invasivos (Figura 11.9) podem ser tratados com onco-BCG ou com cistectomia precoce, se forem resistentes a onco-BCG ou caso possuam outros fatores de risco (como carcinoma *in situ* com extensão à uretra prostática, multifocalidade, múltiplas recidivas, entre outros). Já os tumores que invadem a parede muscular da bexiga (camada muscular própria ou músculo detrusor), têm indicação de cistectomia, que pode ser ou não precedida de quimioterapia.

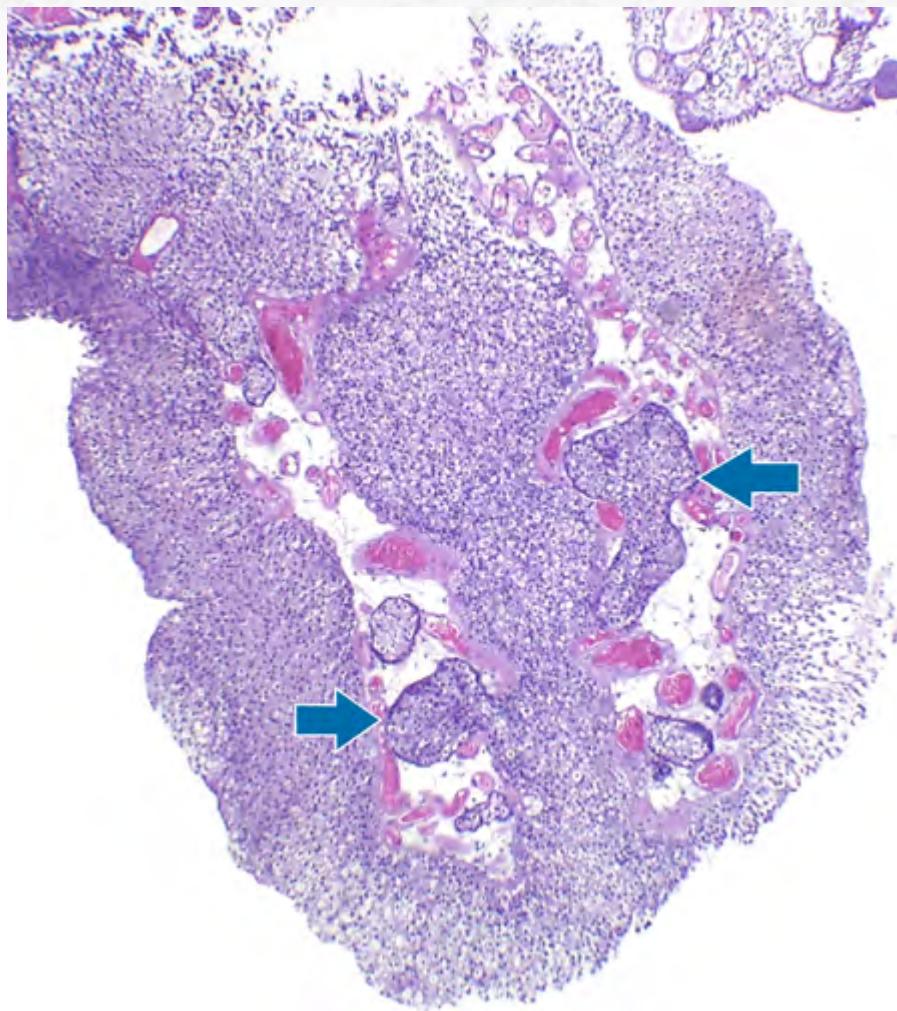


Figura 11.9.

O carcinoma urotelial invasivo é considerado uma só entidade, porém são reconhecidas variantes histológicas relacionadas a uma maior agressividade em comparação com os carcinomas uroteliais clássicos. São elas: variante em ninhos, microcístico, micropapilífero, linfoepitelioma-like, plasmocitoide, de células gigantes, de células claras, rico em lipídios e sarcomatoide (Figura 11.10). Além disso, qualquer neoplasia invasiva pode apresentar diferenciação escamosa ou glandular divergente, em proporções variadas, o que também está associado a um comportamento mais agressivo.

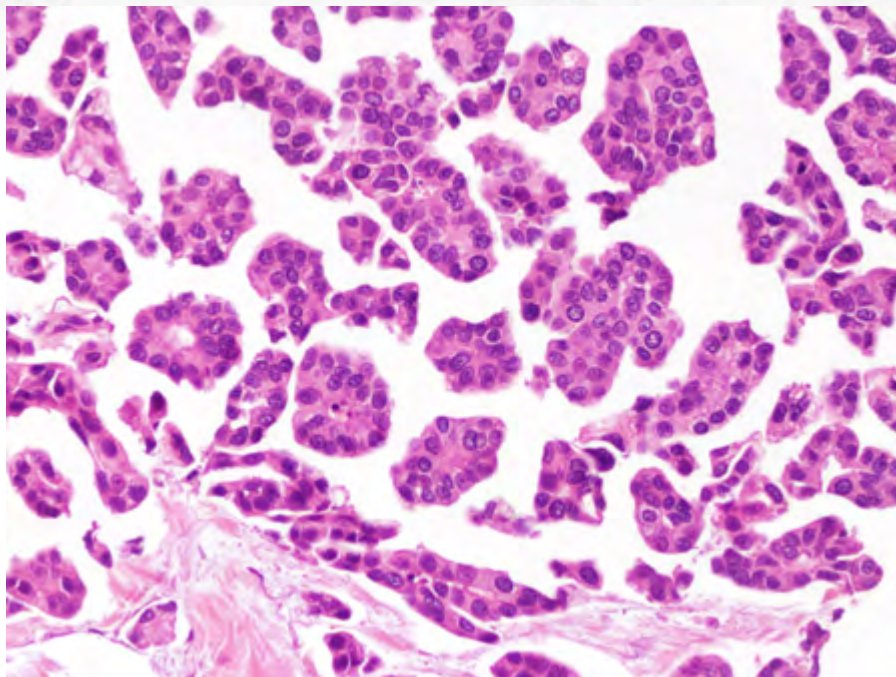


Figura 11.10.

Outras **neoplasias não-uroteliais** incluem o carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenocarcinoma de bexiga. O uso de cateter de longa duração e esquistossomose, condições que cursam com metaplasia escamosa (especialmente do tipo ceratinizante), são fatores de risco para o CCE. Uma vez que os carcinomas uroteliais podem apresentar diferenciação escamosa, o diagnóstico de CCE deve somente ser considerado naqueles casos onde a presença de componente de carcinoma urotelial for excluída.

O adenocarcinoma de bexiga também é uma neoplasia incomum. Há dois tipos, que diferem em relação à localização: o adenocarcinoma de úraco ocorre no teto vesical, dentro da parede do órgão, frequentemente estendendo-se pela linha umbilical; o adenocarcinoma convencional costuma apresentar-se na região do trigôno, a partir da cistite glandular ou de metaplasia intestinal. Por esta razão, apresentam morfologia e perfil imuno-histoquímico muito semelhante aos carcinomas colônicos. Dentre as neoplasias infância e comportamento agressivo.

11.3 Próstata

11.3.1 Noções gerais de anatomia e histologia

A próstata é um órgão que pesa aproximadamente 30 a 40 gramas em um homem adulto. Tem a forma de um cone invertido, e se relaciona anatomicamente com a bexiga em sua região superior e com o diafragma urogenital em sua região inferior. Posteriormente, a fâscia de Denonvilliers separa a próstata e a vesícula seminal do reto (Figura 11.11).

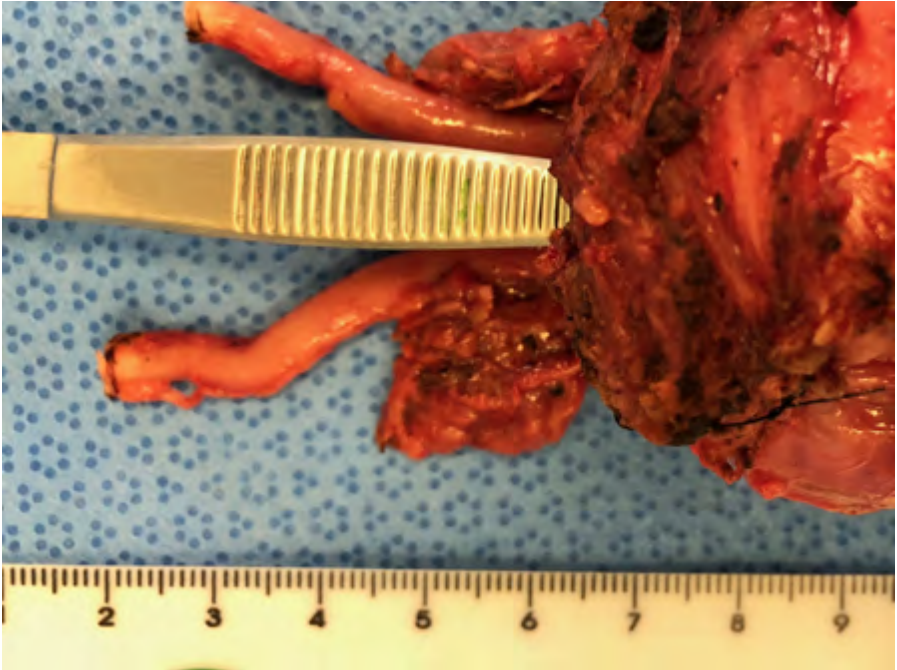


Figura 11.11.

A próstata é dividida em quatro zonas anatômicas: o estroma fibromuscular anterior, a zona central, a zona periférica, e a região pré-prostática, que engloba os ductos periuretrais e a zona de transição. A uretra prostática atravessa a próstata fazendo um trajeto irregular, iniciando-se no colo vesical (base), em direção ao ápice da próstata, sendo envolta pelas zonas de transição e central.

O *estroma fibromuscular anterior*, que ocupa aproximadamente um terço da glândula, contém poucas glândulas e consiste de tecido muscular liso e tecido fibroso denso. A *zona central* tem formato de cone e circunda os ductos ejaculadores, com seu ápice no verumontanum e sua base no colo vesical. O verumontanum é uma protuberância localizada na região posterior da uretra prostática, onde os ductos ejaculadores desembocam (Figura 11.12). A *zona periférica* é a maior zona, e contém 75% do tecido glandular da próstata. Localiza-se distalmente à zona central, e corresponde a uma estrutura em forma de fer-

radura que se estende posteriormente e lateralmente, ao redor da região mais interna da próstata. Já a região *região pré-prostática* apesar de pequena é de grande importância por ser a principal zona afetada por hiperplasia prostática.

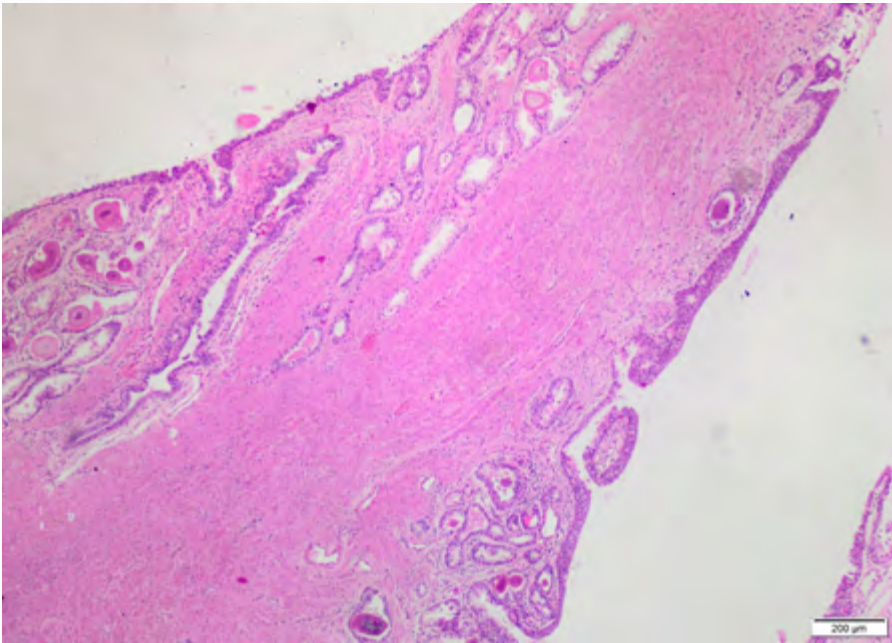


Figura 11.12.

A razão de se dividir a região mais externa da próstata em zonas central e periférica é devido tanto às diferenças histológicas, bem como às diferentes doenças que acometem estas duas áreas. A zona central é um local incomum de origem de carcinoma, embora possa ser acometida por grandes tumores da zona periférica. A zona periférica é a zona que mais comumente origina os cânceres de próstata.

Histologicamente a próstata é composta por células epiteliais e estromais. As células epiteliais estão organizadas em glândulas. Tanto os ácinos e ductos são compostos principalmente por dois tipos de células (Figura 11.13). As células luminais são geralmente colunares, com citoplasma claro e produzem o antígeno prostático específico (PSA).

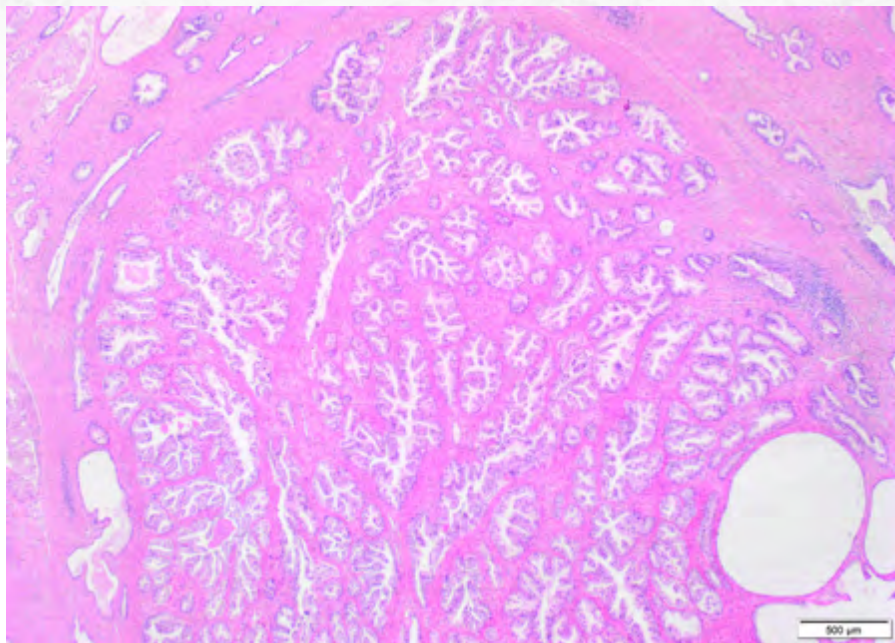


Figura 11.13.

O PSA é uma protease, que tem a função de nutrir e liquefazer o líquido seminal, além de adicionar volume ao ejaculado. As células basais se localizam abaixo das células luminiais. Estas células podem ser imperceptíveis em glândulas benignas, podendo ser difícil de distingui-las de fibroblastos ao redor.

É importante reconhecer as células basais e diferenciá-las de fibroblastos ou de uma camada dupla de células neoplásicas, porque células basais estão usualmente ausentes em adenocarcinomas de próstata, e podem ser identificadas em condições que simulam câncer de próstata.

As células basais são menos diferenciadas que as células luminiais, e são quase completamente desprovidas de secreções. Acredita-se que as células basais são a população de células tronco das células luminiais, sendo, portanto, a maior proporção de células em proliferação na próstata (Figura 11.14).

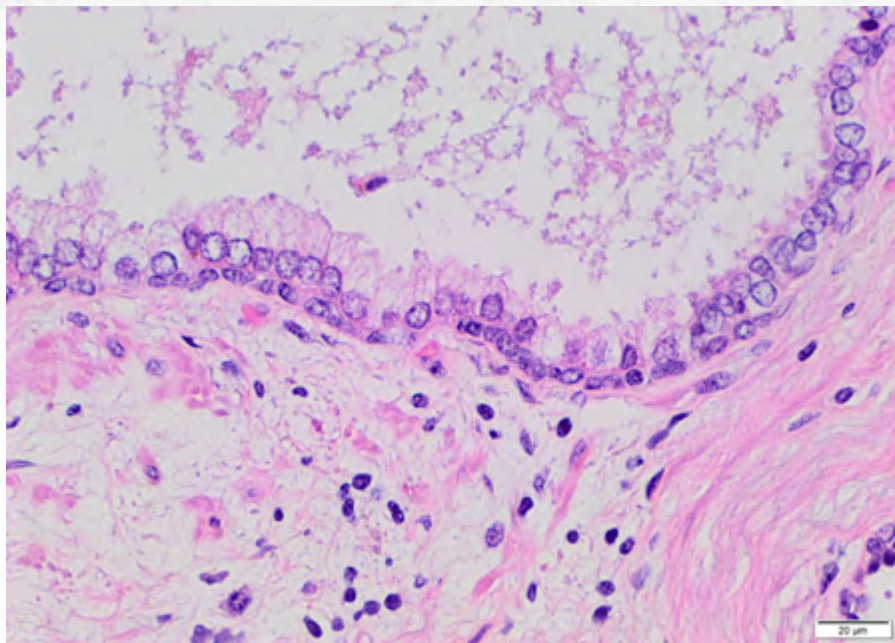


Figura 11.14.

Existem ainda algumas células com diferenciação neuroendócrina localizadas de maneira esparsa em meio às outras células epiteliais da glândula.

No componente estromal, encontramos células musculares lisas e esqueléticas, fibroblastos, nervos e células endoteliais. Na região mais distal da próstata, fibras musculares esqueléticas do diafragma urogenital se estendem para dentro da glândula. Fibras musculares lisas também são frequentemente vistas na região anterior, dentro da próstata. Feixes nervosos pequenos, células ganglionares e paragânglios podem ser encontrados dentro da próstata, embora sejam vistos mais frequentemente na região peri-prostática.

11.3.2 Doenças benignas mais freqüentes

11.3.2.1 Prostatites agudas e crônicas

Embora prostatites agudas e crônicas sejam doenças comuns na prática urológica, elas são usualmente diagnosticadas clinicamente e tratadas com antibióticos. Assim, a análise histológica de espécimes removidos por sintomas de prostatite é incomum. A **prostatite aguda** bacteriana, histologicamente consiste de uma grande quantidade de neutrófilos (dentro e ao redor dos ácinos), debris celulares intraductais, edema estromal, e hiperemia (Figura 11.15). Com o uso de antibióticos efetivos, a formação de abscessos sintomáticos na próstata, hoje em dia, não é vista com frequência. Já as **prostatites crônicas** são mais comumente observadas em espécimes prostáticos removidos por outras causas como por exemplo, a hiperplasia prostática benigna. A inflamação crônica geralmente acomete a

próstata em uma distribuição periglandular, e contém uma mistura de linfócitos e plasmócitos. Muitos estudos mostraram que em muitos espécimes de próstata com inflamação crônica exuberante, nenhum microorganismo foi identificado. (Figura 11.16).

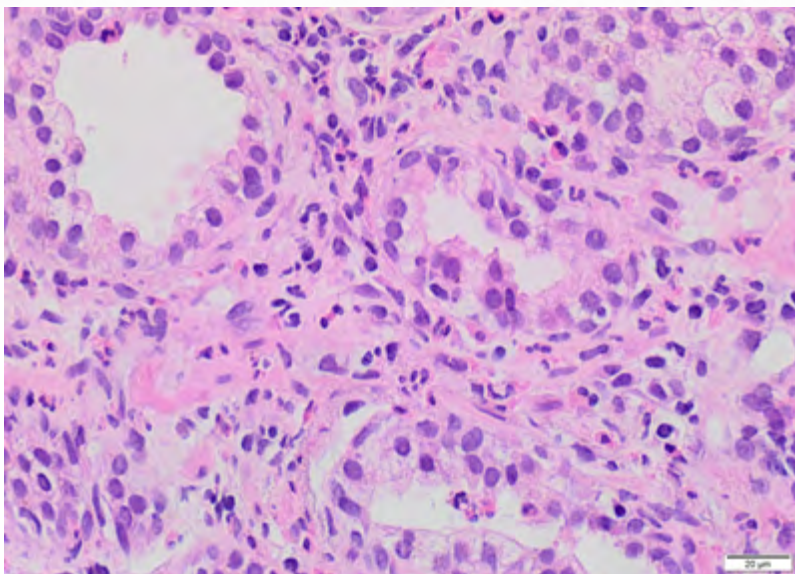


Figura 11.15.

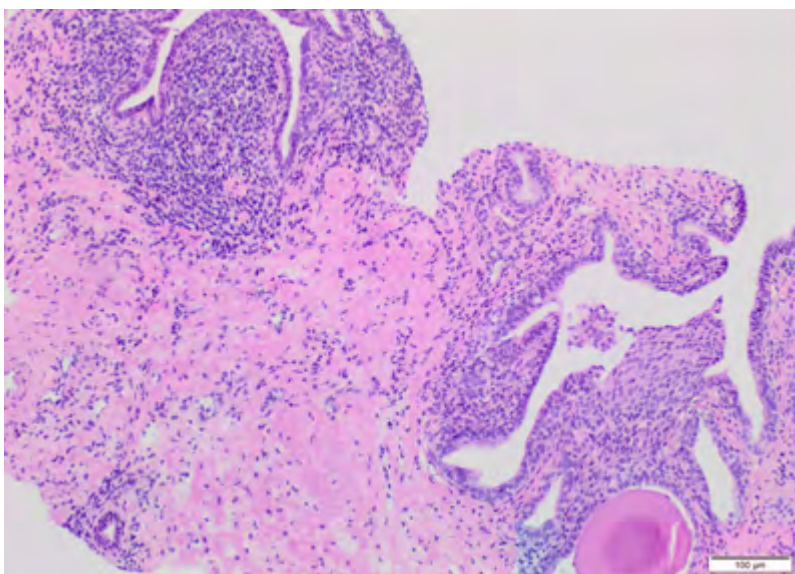


Figura 11.16.

Clinicamente, prostatites podem ser responsáveis por uma elevação do antígeno prostático específico (PSA). Existem estudos conflitantes em relação a se a evidência histológica da presença de inflamação aguda ou crônica na biópsia se correlaciona com um aumento dos níveis de PSA sérico. Só se realiza um diagnóstico histológico de inflamação crônica quando ela é exuberante, uma vez que a presença de linfócitos e/ ou plasmócitos no estroma prostático é extremamente comum.

11.3.2.2 Prostatites granulomatosas

As prostatites granulomatosas são subclassificadas em prostatite granulomatosa não específica, granulomas pós-biópsia, granulomas infecciosos, e prostatites granulomatosas sistêmicas, sendo os dois primeiros os tipos mais frequentes.

A *prostatite granulomatosa não específica* é o processo granulomatoso mais comum na próstata. Estas lesões podem ocorrer em uma ampla faixa etária de pacientes, sendo mais comum na sétima década de vida. Clinicamente são comuns sintomas irritativos e obstrutivos miccionais, febre e calafrios. Pode haver ainda piúria e hematúria. Mais de 70% dos homens acometidos têm história de infecção do trato urinário cerca de quatro semanas antes do diagnóstico. Em cerca de 60% dos homens, o exame retal mostra uma próstata endurecida, levando à suspeita de adenocarcinoma. Considera-se que a etiologia desta lesão é uma reação a toxinas bacterianas, debris celulares, e extravasamento de secreções no estroma devido a obstrução de ductos. A prostatite granulomatosa não específica também pode simular carcinoma prostático em exames de imagem e cursar com aumento dos níveis séricos de PSA. A lesão mais inicial na prostatite granulomatosa não específica consiste de ácinos e ductos dilatados, preenchidos por neutrófilos, debris celulares, histiócitos xantomatosos e células epiteliais descamadas. A ruptura destes ductos e ácinos resulta em uma reação inflamatória crônica e granulomatosa localizada. A extensão do infiltrado inflamatório para as unidades acinares e ductais ao redor dá origem ao denso infiltrado lobular característico dos estágios mais avançados desta entidade, que é rico em linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Neutrófilos e eosinófilos compõem uma menor parte do infiltrado inflamatório.

Os *granulomas pós-biópsia* são vistos geralmente em pacientes que se submeteram a ressecções transuretrais. O intervalo em que estes granulomas podem ser observados varia de duas semanas até um ano após o procedimento. Embora seja muito mais comum uma reação granulomatosa ocorrer após uma ressecção transuretral, lesões semelhantes também podem acontecer após biópsias por agulha. Os granulomas pós-biópsia exibem uma região central de necrose fibrinoide rodeada por histiócitos epitelioides em paliçada. Ao contrário dos granulomas infecciosos, a necrose nos granulomas pós-biópsia frequentemente contém estruturas fantasmas de vasos, ácinos e estroma. Os granulomas pós-biópsia parecem ser uma reação do estroma e do epitélio devido ao trauma do cauterio.

Os *granulomas infecciosos* são raros. Os causados por fungos geralmente ocorrem em pacientes imunocomprometidos com micoses disseminadas. O aspecto histológico é semelhante ao de outros sítios anatômicos. Os granulomas infecciosos também podem ser causados por micobactérias, e neste caso, podem ocorrer em pacientes com tuberculose sistêmica, mas hoje em dia são mais comumente vistos como uma complicação em pacientes que realizaram imunoterapia com o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) para carcinoma de bexiga. Após a terapia com BCG, os pacientes acometidos podem ter febre, hematúria leve e aumento da frequência urinária. Alguns podem ter toque retal alterado,

aumento do PSA sérico, além de alterações nos exames de imagem, simulando carcinoma prostático. Após o uso da BCG, as biópsias podem mostrar granulomas caseosos e não caseosos, e colorações especiais para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) são positivas em metade dos casos. Nos estágios iniciais da infecção, observam-se pequenos granulomas não-caseosos no estroma periglandular. Com a evolução da lesão, os granulomas crescem e destroem glândulas. Pode surgir necrose caseosa, consistindo de debris grumosos granulares, ao contrário do que se observa nos granulomas pós-biópsia. Independente do padrão histológico dos observado na prostatite granulomatosa causada por BCG, ou na presença de BAAR, os pacientes, em sua maioria, são assintomáticos e não é necessário o uso de terapias específicas.

As *prostatites granulomatosas sistêmicas* englobam casos com eosinofilia tissular como a prostatite granulomatosa alérgica e síndrome de Churg-Strauss, assim como aquelas sem eosinofilia, como a prostatite granulomatosa de Wegener. A prostatite granulomatosa alérgica acontece como parte de um quadro sistêmico de reação alérgica, e é muito rara. Histologicamente, os granulomas observados são múltiplos, pequenos, ovoides, e rodeados por eosinófilos.

11.3.2.3 Hiperplasia prostática benigna

Hiperplasia prostática benigna, também referida como hiperplasia nodular, é a doença urológica mais comum em homens. Devido à localização estratégica do aumento do lobo médio ou posterior, próstatas relativamente pequenas podem estar associadas com sintomas obstrutivos urinários importantes.

São descritos cinco subtipos histológicos de hiperplasia prostática baseadas nos seus diferentes componentes epiteliais e estromais. Os nódulos menores são predominantemente estromais, frequentemente compostos por mesênquima frouxo contendo vasos redondos proeminentes. Em uma biópsia por agulha, estes vasos ajudam a diferenciar um tumor mesenquimal de um nódulo estromal. Estes nódulos são localizados na submucosa periuretral e frequentemente atingem tamanhos grandes, exceto próximo ao colo vesical, onde eles podem fazer uma protrusão para o lúmen da bexiga como uma massa solitária na linha média. Ocasionalmente, existem pequenos nódulos estromais puros compostos quase que exclusivamente por músculo liso. Algumas destas lesões foram reportadas como leiomiomas da próstata, entretanto, o diagnóstico de leiomioma prostático deve ser restrito apenas a grandes massas sintomáticas de músculo liso.

Os nódulos hiperplásicos maiores e mais numerosos são quase sempre situados lateralmente e tendem a ocorrer na zona periuretral, próximo ao verumontanum. O componente glandular é constituído por pequenos e grandes ácinos, alguns exibindo projeções papilíferas com eixos fibrovasculares centrais. O estroma consiste de músculo liso e tecido fibroso, que pode ocasionalmente apresentar uma paliçada nuclear e mimetizar um tumor neural. Dentro das áreas hiperplásicas, frequentemente existe um infiltrado de linfócitos e plasmócitos ao redor das glândulas, que usualmente não está associado a sintomas de prostatite. Nas hiperplasias de menor volume, o tecido removido através de ressecções transuretrais contém uma grande proporção de componentes do colo vesical e do tecido fibromuscular anterior. Nos espécimes maiores, geralmente obtidos por enucleação, nódulos glandulares-estromais são os dominantes.

Em muitos casos, o diagnóstico histológico de hiperplasia nodular não está relaciona-

do a achados histológicos específicos, e sim a achados clínicos de uma próstata aumentada, resultando em sintomas obstrutivos.

11.3.3 Neoplasias

O adenocarcinoma acinar é o tumor de próstata mais freqüente. É composta por células prostáticas com diferenciação secretória, organizadas em uma variedade de padrões histomorfológicos. As células basais estão tipicamente ausentes.

A maioria dos adenocarcinomas prostáticos são multifocais, com uma média de dois a três tumores isolados por glândula. A maioria dos cânceres está localizada na periferia posterior / zona posterolateral; no entanto, biópsias sistemáticas e triagem com PSA têm levado a um aumento da taxa de tumores não palpáveis e confinados ao órgão, com um aumento relativo de tumores dominantes na região anterior. Estes podem ser localizados na zona periférica anterior ou zona de transição, e mais comumente envolvem o estroma fibromuscular anterior e o colo vesical. Tumores na zona central geralmente são infiltrações por cânceres originários de outras zonas.

A suspeita de adenocarcinoma da próstata ocorre principalmente pelo aumento dos níveis de PSA sérico e / ou um exame de toque digital retal anormal. O exame de toque digital retal não é tão sensível, nem é específico para câncer de próstata, podendo deixar de diagnosticar até 50% dos casos de câncer de próstata detectados pelo PSA. Outras condições, como hiperplasia prostática benigna e inflamação, também podem resultar em anormalidades palpáveis. Carcinomas prostáticos detectáveis pelo toque retal são de tamanho maior e estágio mais avançado do que aqueles detectados somente pelo PSA sérico. A presença de sintomas clínicos é geralmente uma manifestação de doença localmente avançada ou metastática. Sinais de câncer de próstata localmente avançado incluem aumento da frequência urinária e dificuldade em urinar, o que pode simular hiperplasia prostática benigna da próstata. O câncer de próstata metastático pode ocasionar dor óssea, fraturas patológicas, edema de extremidade inferior e sintomas neurológicos.

Algumas vezes não é possível visualizar macroscopicamente os adenocarcinoma de próstata. Os tumores que são macroscopicamente reconhecíveis são firmes e de coloração branca ou amarelada (Figura 11.17). Comparados com tumores anteriores e da zona de transição, nos quais a hiperplasia prostática benigna pode obscurecer o câncer, tumores da zona periférica posterior e lateral são mais facilmente reconhecidos, devido ao seu contraste com o parênquima benigno esponjoso acastanhado. A natureza infiltrativa do adenocarcinoma prostático é uma característica tão marcante, que os tumores normalmente se estendem além de suas bordas macroscópicas (Figura 11.18).

Figura 17:

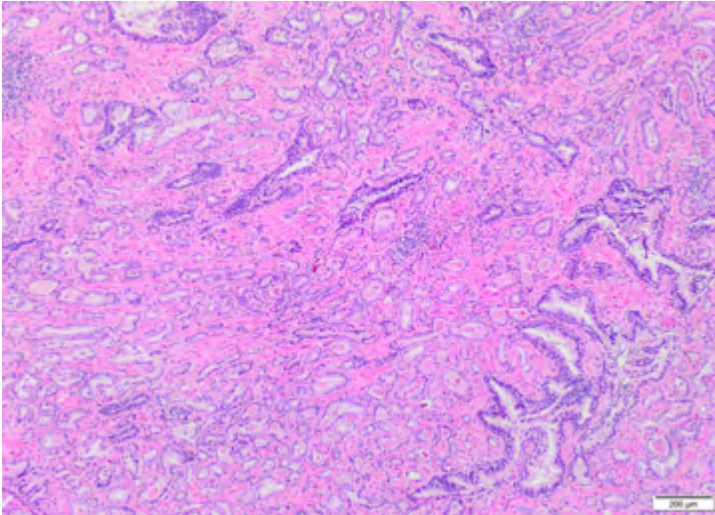


Figura 11.18.

Histologicamente, o achado de pequenas glândulas aglomeradas é suspeito, mas não diagnóstico de carcinoma. Uma característica mais específica de carcinoma é a presença de um agrupamento de glândulas atípicas organizadas em fila que vai de um lado a outro da biópsia, ou pequenas glândulas atípicas em ambos os lados de uma glândula benigna. Não é comum que um diagnóstico de tumor limitado seja baseado apenas no padrão arquitetural, sem algumas características citológicas de malignidade (Figura 19).

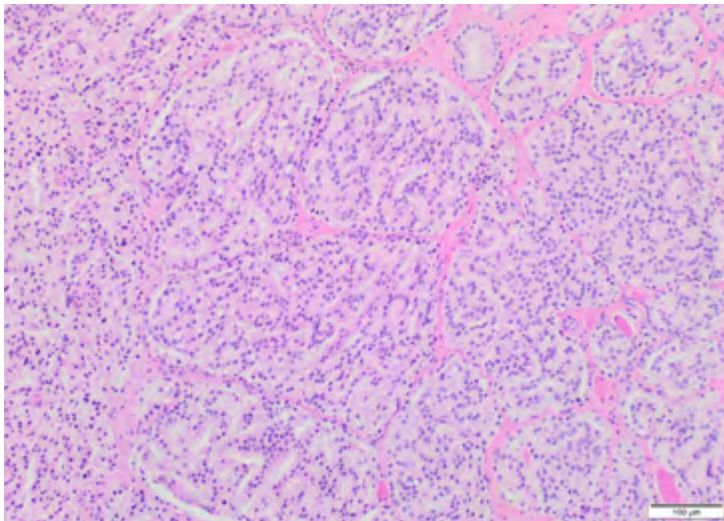


Figura 11.19.

A característica citológica mais amplamente reconhecida do adenocarcinoma da próstata é o nucléolo proeminente; no entanto, embora isto seja importante não deve ser o único critério usado para estabelecer o diagnóstico. Nucléolos proeminentes podem ser vistos em vários simuladores de câncer e não são vistos em todos os casos de câncer de próstata em biópsia por agulha. Algumas variantes morfológicas de adenocarcinomas, como os adenocarcinomas com glândulas espumosas e adenocarcinomas de zona de transição de baixo grau (escore de Gleason 4 e 5), algumas vezes não possuem nucléolos proeminentes. Características nucleares adicionais que são mais comuns no câncer do que em glândulas benignas são o aumento nuclear e a hipercromasia.

Além das características nucleares, as características citoplasmáticas também podem ser úteis no diagnóstico de adenocarcinoma da próstata. O câncer de próstata pode mostrar citoplasma mais anfófilo do que as glândulas benignas circundantes, que têm citoplasma claro. Citoplasma abundante com bordas luminiais retas em glândulas maiores também é uma característica de câncer; glândulas benignas não-atróficas de tamanho comparável tendem a ter projeções papilares e ondulações luminiais.

O conteúdo intrauminal também pode auxiliar no diagnóstico de adenocarcinoma prostático. Os cristaloides prostáticos são densas estruturas semelhantes a cristais eosinofílicos que aparecem em várias formas geométricas. Embora não sejam diagnósticos de carcinoma, os cristaloides são mais comumente encontrados em câncer do que em glândulas benignas. Outros conteúdos intraluminais que auxiliam no diagnóstico são secreções acelulares amorfas, densas, de aspecto azulado, mucinoso e rosado, vistas isoladamente ou em combinação. Estas secreções amorfas devem ser distinguidas dos *corpora amilacea*, que são estruturas arredondadas a ovais, bem circunscritas, com anéis lamelares concêntricos, que são proeminentes nas glândulas benignas e raramente observadas nos carcinomas (Figura 11.20).

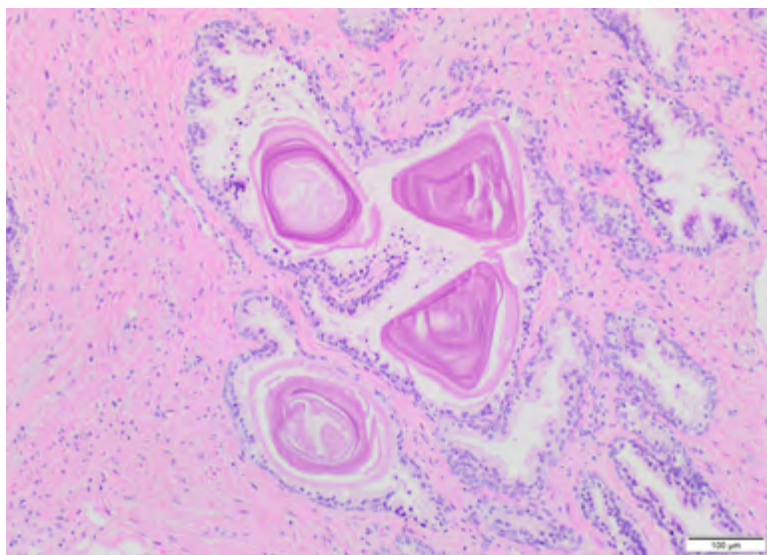


Figura 11.20.

A maioria dos carcinomas da próstata não apresenta uma reação desmoplásica proeminente ou resposta inflamatória. No entanto, se a reação estromal é vista, ela é tipicamente associada ao carcinoma de alto grau. O artefato de retração é mais comumente visto ao redor de glândulas de câncer de próstata, mas não é totalmente específico para malignidade.

Existem três características que são consideradas diagnósticas de câncer: fibroplasia mucinosa (micronódulos colagenosos), glomerulações e invasão perineural. A fibroplasia mucinosa consiste em tecido fibroso frouxo e delicado, com crescimento de fibroblastos, frequentemente associado a secreções mucinosas intraluminais azuis. Glomerulações consistem de glândulas onde formações cribriformes são anexadas a apenas uma borda da glândula, resultando em uma estrutura semelhante a um glomérulo. A invasão perineural por carcinoma pode se manifestar como um tumor que segue em um nervo ou circunda um nervo em vários graus. Para que o envolvimento perineural seja usado como característica diagnóstica para estabelecer malignidade em um determinado caso, o crescimento circunferencial completo ao redor do nervo deve ser evidente. Se o diagnóstico de câncer for estabelecido com base em outros critérios, o diagnóstico de invasão perineural para fins prognósticos pode ser feito com critérios menos rigorosos, incluindo envolvimento intraneural e crescimento circunferencial inferior ao total.

O sistema de graduação histológica do câncer de próstata usado em todo o mundo foi desenvolvido nos anos de 1966 a 1974 pelo Dr. Donald Gleason. Dois aspectos únicos do sistema de classificação de Gleason são que ele é baseado apenas no padrão arquitetural do tumor e que o grau é definido como a soma dos dois padrões histológicos mais comuns (o escore de Gleason), em vez de atribuir ao pior padrão presente no carcinoma. Os padrões arquiteturais primário (predominante) e secundário (segundo mais prevalente) recebem um número de 1 (o mais diferenciado) a 5 (o menos diferenciado). Se um tumor tiver apenas um padrão histológico, os padrões primário e secundário receberão o mesmo número. Os escores de Gleason variam de 2 (1 + 1) a 10 (5 + 5). Um tumor que é predominantemente padrão de Gleason 3 com uma quantidade menor de padrão de Gleason 4 tem um escore de Gleason de 7 (3 + 4).

A evolução do sistema de Gleason ao longo do tempo foi descrita primeiramente em 2005 e mais recentemente em 2014. O atual sistema de classificação de Gleason difere significativamente do original, e inclui uma série de mudanças nos critérios morfológicos de cada padrão, bem como alterações na maneira de se realizar a graduação. Porém, mesmo com estas modificações, as deficiências no sistema original de Gleason tem afetado o atendimento ao paciente. Por exemplo, um escore de Gleason de 7 pode ser derivado de 3 + 4 ou 4 + 3, mas ainda assim, as decisões de tratamento para câncer de próstata frequentemente se baseiam no escore simplificado de Gleason de 7. Outra fraqueza importante é que o escore mais baixo atribuído hoje em dia em biópsias é 6, em uma escala de 2 a 10. Isso pode levar os pacientes a assumirem incorretamente que têm um câncer no meio da escala de classificação, aumentando sua angústia quando são informados de seu diagnóstico. Na literatura e para fins terapêuticos, vários escores com diferentes prognósticos foram incorretamente agrupados. Para resolver esse problema, um novo conjunto de grupos de escores foi desenvolvido. Esses grupos foram introduzidos pela primeira vez em um estudo, depois verificado em uma meta-análise de mais de 20 mil homens tratados com prostatectomia radical em cinco instituições. Este novo sistema oferece vários benefícios, incluindo uma estratificação de grau mais precisa do que os sistemas existentes; uma categorização simplificada de 5 grupos, ao invés de 12 graus; e

uma escala mais intuitiva, começando em 1 em vez de 6. Portanto, atualmente, para fins de graduação histológica de adenocarcinomas de próstata, esses grupos de grau devem ser relatados em conjunto com os escores de Gleason modificados pela OMS / Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP) de 2014.

11.4 Escroto, testículo e epidídimo

11.4.1 Noções gerais de anatomia e histologia

Os testículos são os órgãos reprodutores primários no homem, cujas funções incluem produção de gametas e secreção de hormônios, em especial a testosterona. As outras estruturas do trato genital, como o pênis, a próstata e o sistema ductal, são denominados órgãos acessórios uma vez que seu papel é basicamente a produção final e transporte do esperma. Os testículos são revestidos por uma membrana resistente chamada túnica albugínea e ficam contidos dentro da bolsa escrotal, a qual é composta por pele e revestida internamente por uma membrana chamada túnica vaginal.

Cada testículo saudável é constituído por uma série de túbulos enovelados contendo células germinativas em diferentes estágios de maturação e células de Sertoli, responsáveis pelo suporte e nutrição da população intratubular. No espaço extra-tubular (interstício), as células de Leydig produzem e secretam testosterona em resposta ao hormônio luteinizante produzido pela glândula pituitária. (Figura 11.21)

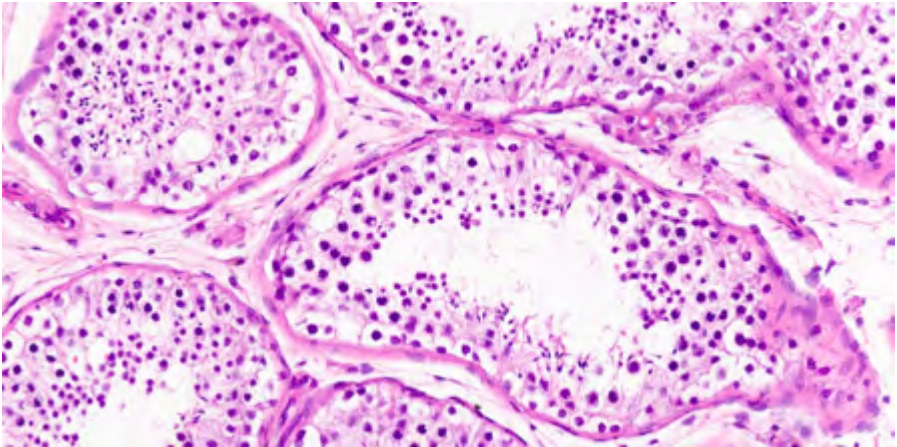


Figura 11.21.

11.4.2 Doenças benignas mais frequentes

11.4.2.1 Doenças benignas anatomicas

A **hidrocele** é a causa mais comum do aumento escrotal, causada pelo acúmulo de líquido seroso no espaço vidual entre a túnica albugínea e a túnica vaginal, em resposta a infecções vizinhas, tumores locais ou de natureza idiopática. É distinguível de coleções

purulentas (piocele), linfáticas (quilocele) ou hemorrágicas (hematocele) pela transluminescência. Em obstruções linfáticas, como na filaríase, o aumento escrotal e de membros inferiores pode atingir dimensões grotescas (elefantíase).

O **criptorquidismo**(Figura 11.22)é a falha no processo descendente do testículo a partir da cavidade abdominal, que deve ocorrer durante o período gestacional ou até o primeiro ano de vida. Sendo assim, o diagnóstico só pode ser feito após este período, especialmente em prematuros. De causa em geral idiopática, ocorre em cerca de 1% da população masculina e é bilateral em 10% dos casos. Cursa com infertilidade pois o testículo criptorquídico (e mesmo o testículo descendente contralateral) sofre atrofia. Além da infertilidade, há um aumento de 3 a 5 vezes no risco de câncer testicular. Como o risco também pode ser maior no testículo descendente acredita-se que esteja relacionado com anormalidades intrínsecas, e não apenas anatômicas. A correção cirúrgica (orquidopexia) antes da puberdade reduz o risco de câncer e infertilidade. A atrofia testicular pode ocorrer devido a outras causas, como inflamações crônicas, isquemia/ infarto testicular, torções não agudas, traumas, iatrogenia (irradiação e quimioterapia) e condições hiperestrogênicas (como a cirrose).

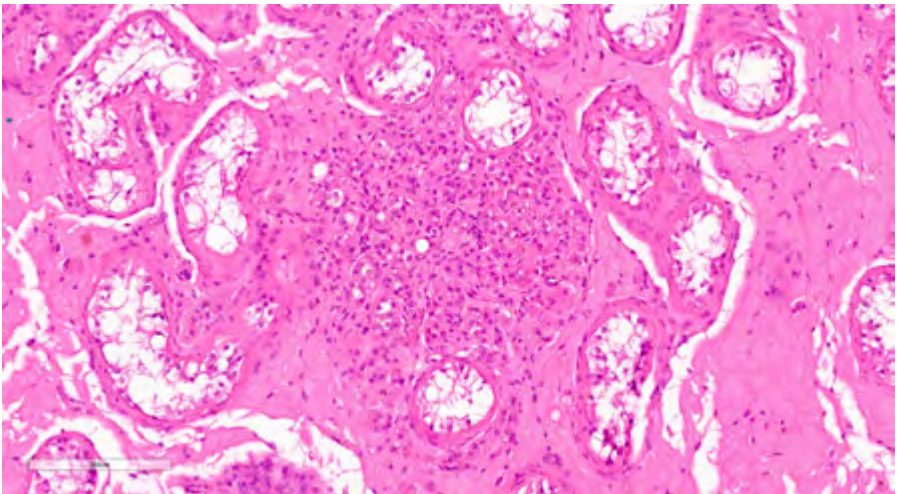


Figura 11.22.

11.4.2.2 Doenças benignas inflamatórias

Inflamações são mais comuns no epidídimo do que no testículo. Entre as principais causas estão doenças sexualmente transmissíveis, porém epididimites inespecíficas são as mais comuns. Estas, geralmente correspondem a propagação de um processo infeccioso urinário pelo vaso deferente ou por linfáticos do cordão espermático. A orquite é uma complicação em 20% dos adultos com rubéola, porém raramente ocorre em crianças. Dentre as causas de orquitegranulomatosa, a tuberculose é a mais comum, e, em geral se inicia pelo epidídimo.

A **torção do cordão espermático** se manifesta como um quadro agudo doloroso,

sem fator deflagrador, resultando em obstrução do retorno venoso com manutenção do fluxo arterial, com intensa congestão sanguínea. O quadro em adultos decorre de anormalidades anatômicas bilaterais, relacionadas ao aumento da motilidade, porém em neonatos a causa é idiopática. Caso a torção seja cirurgicamente revertida em cerca de 6 horas, há grande chance de viabilidade.

11.4.3 Neoplasias

A pele do escroto pode ser acometida por vários processos inflamatórios, incluindo infecções fúngicas e dermatoses sistêmicas, porém neoplasias são incomuns. Dentre estas, a mais importante é o **carcinoma epidermoide**, que tem interesse histórico, pois representa o primeiro tipo de câncer a ser associado com influências ambientais. Sir Percival Pott observou a alta incidência da doença em trabalhadores ingleses que limpavam chaminés, levando à determinação de que eles deveriam tomar banho diariamente. Esta medida permanece até hoje como uma das mais eficientes políticas de saúde pública em termos de prevenção do câncer.

Os tumores testiculares são o tipo de câncer mais comum em homens de 15 a 34 anos, sendo mais frequente em brancos do que em negros. Constituem um grupo heterogêneo, que inclui tumores germinativos e dos cordões sexuais (células de Sertoli e Leydig). Em indivíduos pós-púberes, 95% dos tumores se originam de células germinativas e são malignos, enquanto as neoplasias dos cordões sexuais são incomuns e em geral benignas. A história de criptorquidia geralmente está presente em 10% dos casos, mas outros fatores de risco incluem síndromes intersexuais, insensibilidade androgênica, disgenesia gonadal e genética (irmão gêmeo de indivíduo acometido tem risco 8 a 10 vezes maior).

Um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12, i(12p) está presente em virtualmente todos os tumores testiculares germinativos, porém ainda se estudam quais os genes desregulados por esta alteração. As massas neoplásicas se originam de neoplasia intratubular, ou neoplasia germinativa in situ (Figura 11.23), que podem ser detectadas microscopicamente no parênquima testicular na periferia dos tumores. As neoplasias germinativas são classificadas em seminomatosas (seminoma puro – 50% dos tumores) e não seminomatosas (carcinomas embrionários, tumores de seio endodérmico, coriocarcinoma, teratomas dentre outros).

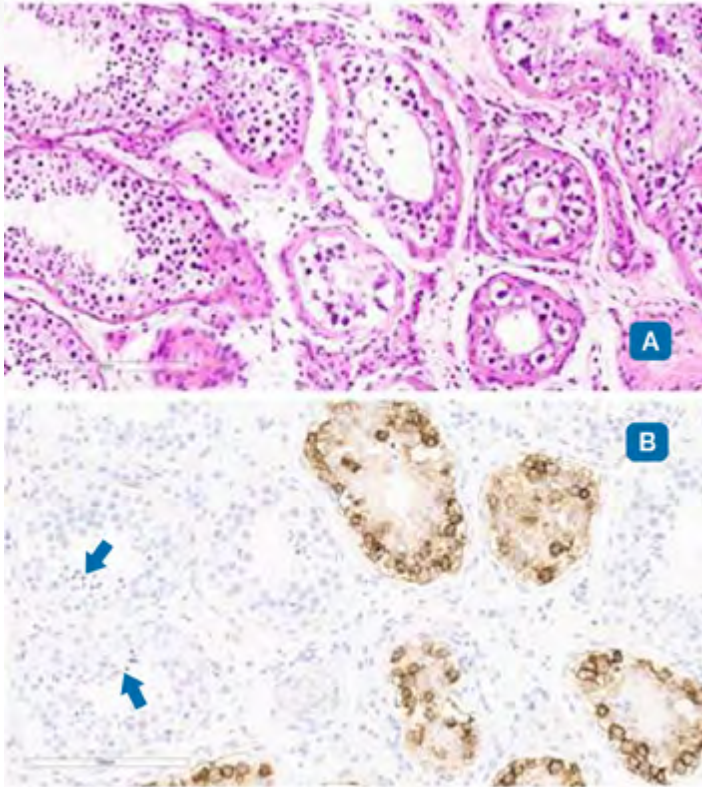


Figura 11.23.

A histologia de um tumor germinativo pode ser pura ou mista (40% dos casos). Os **Seminomas** testiculares são histologicamente iguais aos disgerminomas ovarianos e germinomas do sistema nervoso central ou outros sítios extra-testiculares. São nódulos macios, bem delimitados, acinzentados, podendo haver necrose em massas maiores (hemorragia é incomum). À microscopia, as células são descoesas, de aspecto monótono, permeadas por população de linfócitos reacionais em quantidade variável ou por septos fibrosos. Pode haver reação granulomatosa e fibrose, por vezes obscurecendo completamente o tumor (burned-out tumor). Em até 15% dos casos, podem estar presentes células sincitiotrofoblásticas isoladas, responsáveis por aumentos mínimos do hCG sérico. Isto é importante ser reconhecido, uma vez que o aumento mais acentuado deste marcador é fortemente associado com componente de coriocarcinoma.

O **carcinoma embrionário** forma massas menos definidas, com frequente necrose e hemorragia. Mesmo lesões pequenas podem dar metástases. As células são grandes, atípicas, dispostas em lençóis indiferenciados ou estruturas glandulares primitivas. Carcinomas embrionários puros correspondem a no máximo 3% das neoplasias testiculares e a sua detecção em tumores mistos é um fator de pior prognóstico. (Figura 11.24)

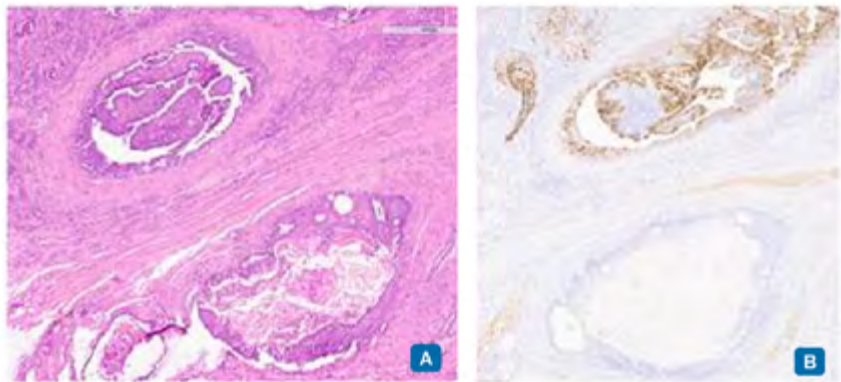


Figura 11.24.

O **tumor do seio endodérmico** é o tipo mais comum em crianças até os 3 anos de idade e tem um bom prognóstico nesta faixa etária. Em adultos, são mais frequentes em associação com outros tipos histológicos, em especial o carcinoma embrionário. A histologia é muito heterogênea, compreendendo arranjo microcístico, reticular, glandular, papilífero e sólido. Uma característica deste tipo histológico é a presença dos corpos de Schiller-Duval e grânulos hialinos que contém $\alpha 1$ -antitripsina, a qual pode ser detectada no sangue periférico.

Os **coriocarcinomas** são tumores pluripotenciais, distintos do carcinoma embrionário, pois diferenciam ao longo da linhagem trofoblástica. À histologia, mostram uma composição de células pequenas em meio a células grandes que representam citotrofoblastos ou sinciotrofoblastos e relacionam-se com elevação de HBG no sangue periférico.

Os **teratomas** também são pluripotenciais, mas diferenciam-se para linhagens somáticas, que podem incluir tecidos dos três folhetos embrionários: mesoderma, ectoderma e endoderma. Aos cortes macroscópicos, cistos e áreas cartilaginosas são característicos. Ocorrem em qualquer idade, mas as formas puras são comuns na faixa pediátrica e, em adultos, geralmente associam-se a outros tipos histológicos de neoplasias germinativas. Em pacientes pré-puberis os teratomas são em geral benignos e não associados a neoplasia germinativa in situ. (Figura 11.25)

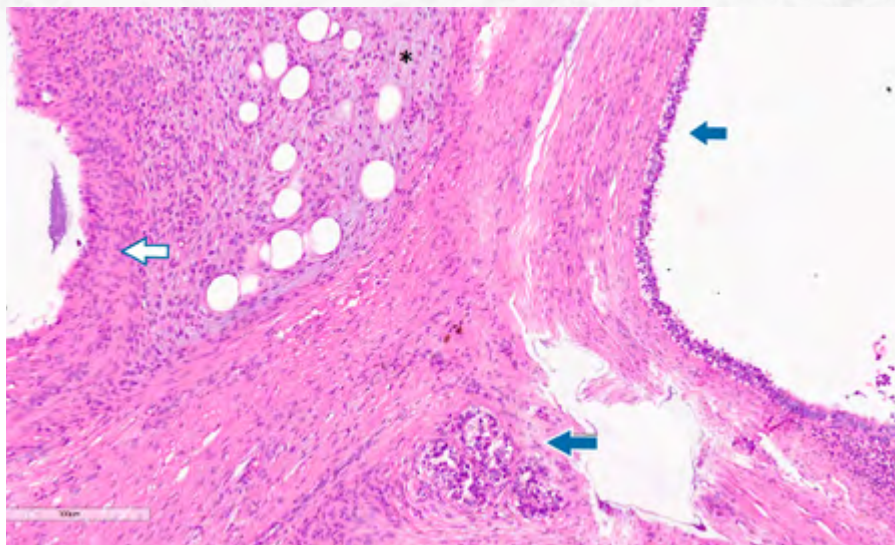


Figura 11.25.

Clinicamente os pacientes com câncer testicular se apresentam com uma massa palpável, dolorosa. A biópsia de um tumor testicular carrega risco de disseminação e necessidade de remoção da pele do escroto, portanto em geral o diagnóstico é feito em produtos de orquiectomia radical. As neoplasias não seminomatosas tendem a evoluir com metástase mais precocemente em relação ao seminoma. Os sítios mais comuns são linfonodos, pulmão e fígado. Contudo, mais de 95% dos pacientes com diagnóstico precoce são curáveis.

11.5 Pênis

11.5.1 Noções gerais de anatomia e histologia

O pênis é um órgão cilíndrico que anatomicamente pode ser dividido em três partes: Base ou raiz onde ocorre a junção com a pelve, o corpo medialmente e a glânde distalmente.

O corpo peniano é revestido por epitélio escamoso ceratinizado e em seu interior se encontram os corpos cavernosos, corpo esponjoso e uretra. Os corpos cavernosos se situam dorsalmente e são formados por tecido conjuntivo com vascularização especializada e exuberante com capacidade para se encher e esvaziar de sangue sendo responsáveis pela a função erétil do órgão. O corpo esponjoso é um cilindro localizado ventralmente, que envolve a uretra sendo que suas extremidades formam a glânde.

A glânde é a porção mais distal do pênis, formada por tecido esponjoso, ricamente vascularizada e innervada, sendo a região mais sensível do pênis. Em seu ápice desemboca a uretra. A glânde é envolvida pelo prepúcio e este último pode ter diferentes tamanhos e muitas vezes é retirado cirurgicamente.

A glânde, o sulco coronal, que corresponde à junção da glânde ao prepúcio e o prepúcio são revestido por epitélio escamoso e é de onde se originam os carcinomas penianos.

11.5.2 Doenças benignas e infecciosas

A fimose é um termo utilizado para caracterizar um estreitamento do prepúcio dificultando que ele seja puxado para trás expondo a glânde no momento da ereção causando dor e às vezes sangramento. A cirurgia para a retirada do prepúcio (circuncisão) é bastante comum e muitas vezes realizadas em crianças após ao nascimento por questões preventivas e/ou religiosas. A circuncisão também é um fator protetor ao desenvolvimento do carcinoma peniano.

Inúmeras doenças infecciosas sexualmente transmissíveis acometem o pênis sendo as principais infecções por Clamídia, sífilis e gonorreia. Todas são doenças de diagnóstico clínico-laboratoriais.

11.5.3 Neoplasias

O carcinoma de pênis (CaPe) apesar de raro em países desenvolvidos, é bastante frequente no Brasil, correspondendo a aproximadamente 2,1% de todos os tumores do homem brasileiro, tendo incidência maior nas regiões norte e nordeste do país. Os principais fatores de risco são má-higiene, baixo padrão sócio-econômico e fimose, A exposição ao tabaco, prosmiscuidade e infecção pelo papilomavírus humano (HPV) também são importantes fatores de risco. Embora de fácil diagnóstico, a maioria dos pacientes procura o serviço médico em estágios avançados, o que reduz suas chances de cura. O A principal via de disseminação é a linfática com metástases para linfonodos inguinais. Em casos mais avançados, e/ou de maior grau a linfadenectomia inguinal bilateral é necessária conferindo uma maior morbidade a estes pacientes.

O tamanho médio destes tumores varia de 3 a 4 cm e macroscopicamente formam massas esbranquiçadas e irregulares. Basicamente encontramos 4 padrões de crescimento: exofítico (verruciforme), superficial (crescimento horizontal), invasivo (crescimento vertical) e multicêntrico. A grande maioria dos tumores de pênis é derivada do epitélio escamoso tanto da glânde como do sulco coronal e prepúcio. Os tumores originados deste epitélio de revestimento são designados como carcinomas de células escamosas (CCE).

Histologicamente há uma variedade de padrões e diferenciações. Deste total, cerca de 70% são CCEs usuais e 30% são constituídos por tipos especiais com características histológicas e prognósticos distintos. Quanto ao grau de diferenciação, eles podem variar de bem a pouco diferenciados, e esta graduação também tem implicação prognóstica. O padrão de infiltração pode se dar através de células isoladas, pequenos ninhos celulares ou até mesmo blocos sólidos. Podem ter quantidade variável de necrose e inflamação assim como estar associados ao não a presença de neoplasia intrapeniana, hiperplasia do epitélio adjacente e inflamação crônica.

Alguns subtipos especiais como o carcinoma basalóide, as variantes verrucosas (condilomatoso, papilífero, verrucoso), e os carcinomas sarcomatóides merecem maior atenção por se comportarem de maneira distinta com taxas de metástaseslinfonodais variando de 0 nos casos de carcinomas verrucosos a 85% nos casos dos carcinomas sarcomatóides. A infecção por HPV também é variável de acordo com o subtipo.

O carcinoma basalóide é uma variante agressiva associada ao HPV e representa de 5-10% dos tumores penianos. Geralmente acomete a glândula de indivíduos na sexta década de vida e tem um caráter mais infiltrativo. As células são pequenas, com pouco citoplasma e baixa atividade mitótica. (Figura 11.26) Comedonecrose é um achado frequente. Tendem a dar metástases linfonodais e a taxa de mortalidade é alta.

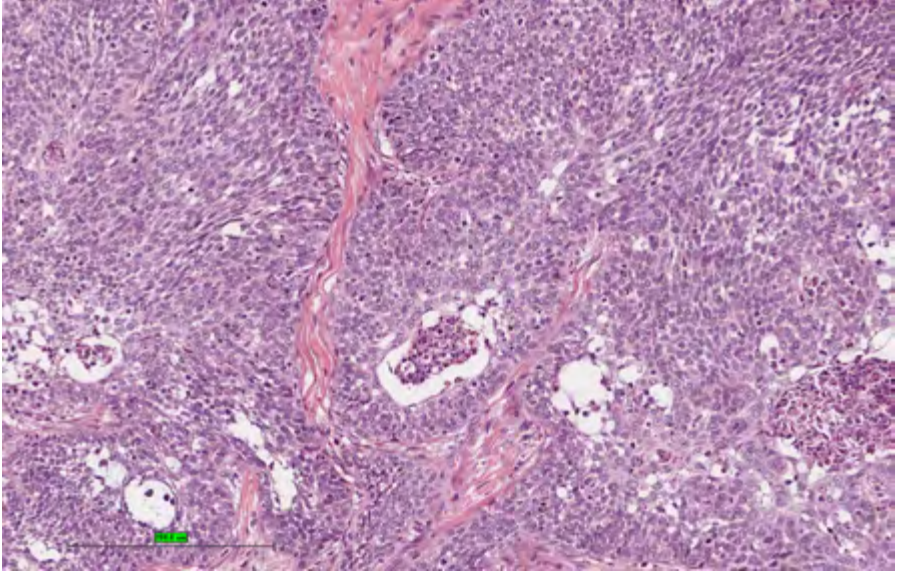


Figura 11.26.

Os carcinomas condilomatosos, também chamados de carcinomas Warty, correspondem a 20% das neoplasias de aspecto verruciforme penianas. Acometem homens na quinta década de vida e tem um aspecto macroscópico distinto, semelhante à couve-flor, uma vez que crescem exofiticamente. (Figura 11.27) Podem envolver tanto a glândula como o sulco coronal e o prepúcio.

As células tumorais tendem a se agrupar em arranjos papilomatosos. Coilocitose é um achado comum e os núcleos são geralmente grandes, hiper cromáticos e amassados. Há associação com HPV 16 e 6. O prognóstico é bom e apenas metastatizam aqueles tumores com invasões profundas.

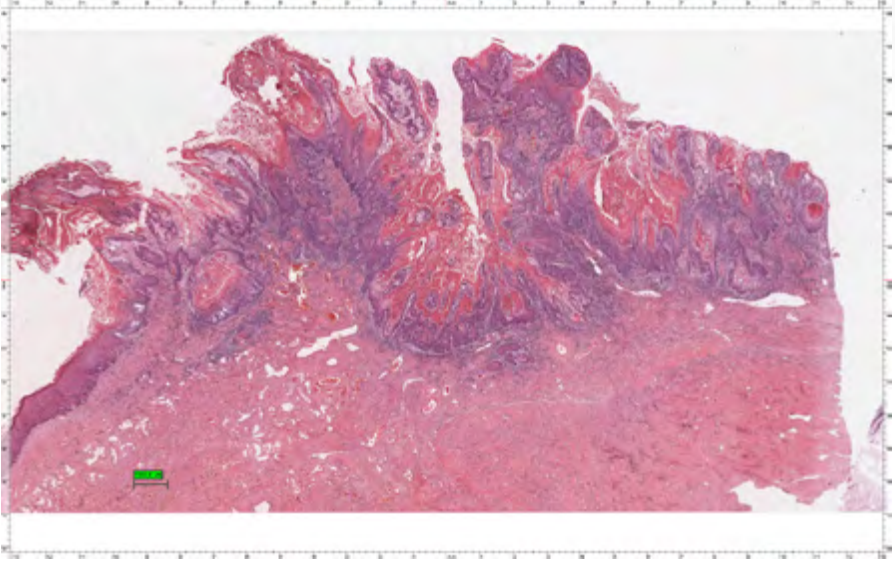


Figura 11.27.

Os carcinomas papilares acometem homens na quinta e sexta décadas. Crescem exofiticamente e possuem em média 3 cm. São tumores bem diferenciados, hiperkeratóticos que crescem em arranjos papilares. Não são associados ao HPV e raramente metastatizam para linfonodos.

Já os carcinomas sarcomatóides são bastante infiltrativos estando os corpos cavernosos e esponjoso sempre comprometidos. São formados por células fusocelulares com aspectos semelhantes aos de um sarcoma. (Figura 11.28) A taxa de metástase linfonodal é alta e o prognóstico reservado.

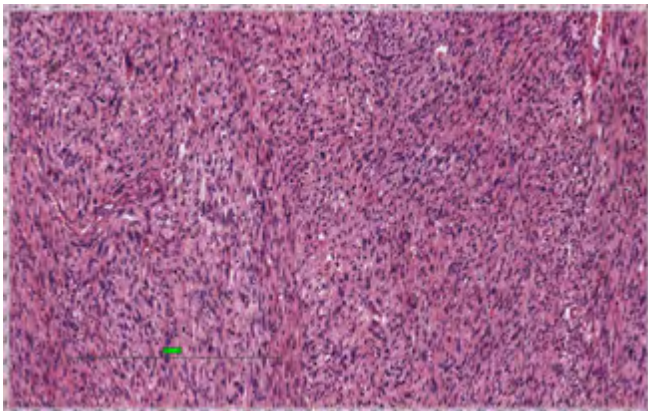


Figura 11.28.

Referências Bibliográficas

1. Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter (Eds): WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition) IARC: Lyon 2016.
2. Jonathan I Epstein, George J. Netto. Biopsy interpretation of the prostate (5 th edition) Wolters Kluwer: Philadelphia 2015.
3. Jonathan I Epstein, George J. Netto. Differential Diagnoses in Surgical Pathology: Genitourinary System (1 th edition) Wolters Kluwer: Philadelphia 2014.
4. [IARC] International Agency for Research on Cancer. **GLOBOCAN 2012: estimative cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> [2018 jan 12]

Legenda das figuras

- **Figura 11.1:** Carcinoma renal de células claras com arranjo alveolar.
- **Figura 11.2:** Carcinoma papilífero renal com macrófagos espumosos em seus eixos.
- **Figura 11.3:** Carcinoma renal associado a Síndrome da leiomiomatose hereditária (HLRCC), com nucléolos eosinofílicos proeminentes.
- **Figura 11.4:** Carcinoma renal associado à translocação da família MiT, com células de citoplasma abundante e claro e corpos psamomatosos.
- **Figura 11.5:** Carcinoma renal do tipo cromóforo, com células poligonais separadas por septos vasculares delicados.
- **Figura 11.6:** Microscopia da mucosa vesical, com urotélio, lâmina própria, muscular da mucosa e muscular própria.
- **Figura 11.7:** Adenoma nefrogênico de padrão papilífero.
- **Figura 11.8:** Eixo conjuntivo-vascular, presente nas neoplasias papilíferas da bexiga.
- **Quadro 1:** Características dos carcinomas uroteliais de alto grau.
- **Figura 11.9:** Carcinoma urotelial superficialmente invasivo.
- **Figura 11.10:** Carcinoma urotelial micropapilar.
- **Figura 11.11:** Imagem macroscópica da próstata com as vesículas seminais.
- **Figura 11.12:** Verumontanum, local onde os ductos ejaculadores desembocam.
- **Figura 11.13:** Ácinos e ductos prostáticos, compostos por células luminiais e basais.

- **Figura 11.14:** Camada de células basais da próstata.
- **Figura 11.15:** Prostatite aguda, com neutrófilos dentro e ao redor dos ácidos.
- **Figura 11.16:** Prostatite crônica, com linfócitos periglandulares.
- **Figura 11.17:** Imagem macroscópica de um adenocarcinoma prostático.
- **Figura 11.18:** Histologia do adenocarcinoma prostático, com padrão infiltrativo exuberante entre glândulas normais.
- **Figura 11.19:** Adenocarcinoma de próstata de padrão cribriforme.
- **Figura 11.20:** Glândula prostática benigna com *corpora amilacea* em seu lumen.
- **Figura 11.21:** Imagem histológica do testículo normal, com células germinativas em diferentes estágios de maturação.
- **Figura 11.22:** Imagem histológica do testículo criptorquídico, com ausência de células germinativas nos túbulos seminíferos, que estão preenchidos somente com células de Sertoli.
- **Figura 11.23:** Neoplasia de células germinativas *in situ*, que pode ser vista ao HE (A) ou através de imunohistoquímica (B).
- **Figura 11.24:** Carcinoma embrionário ao HE (A) e com marcação imunohistoquímica de CD30 (B).
- **Figura 11.25:** Teratoma testicular.
- **Figura 11.26:** Carcinoma basaloide do pênis.
- **Figura 11.27:** Carcinoma de células escamosas do tipo condilomatoso (Warty).
- **Figura 11.28:** Carcinoma sarcomatoide do pênis.