

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO**  
Seminário de Biopatologia – 26/4/2007

**Patologia Neoplásica da Bexiga e Próstata**

**NEOPLASIAS DA BEXIGA**

A maioria origina-se no urotélio em resultado de agentes carcinogénios ambientais excretados na urina (ex: metabolitos do tabaco, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, amins aromáticas) que aumentam o risco de neoplasias múltiplas em todo o urotélio (“efeito”/“defeito de campo”).

As neoplasias uroteliais são mais frequentes na bexiga e nos homens.

A maioria (75%) são superficiais e papilares, recidivam frequentemente e podem invadir (10-15%) a camada muscular.

Na actual classificação da *Organização Mundial de Saúde* os tumores uroteliais superficiais incluem:

- neoplasias benignas (ex: papilomas);
- tumores papilares de baixo potencial maligno;
- carcinomas papilares não-invasivos de baixo e alto grau.

A maioria dos carcinomas músculo-invasivos não têm evidência de lesão precursora superficial, sendo a hiperplasia atípica e o carcinoma urotelial *in situ* (lesão com elevado potencial de progressão) considerados possíveis precursores destas neoplasias uroteliais agressivas.

O *prognóstico* depende do grau histológico (sobretudo nas neoplasias papilares superficiais) e do estadio.

**Caso 1**

Uma Senhora de 35 anos recorreu ao serviço de urgência por apresentar hematúria macroscópica e disúria. Os sinais e sintomas tiveram início quatro dias antes, e não responderam ao tratamento instituído (antibioterapia).

Sinais vitais:

Temperatura axilar: 36,2 °C

Pulso: 78/min.

Frequência respiratória: 18/min.

Tensão arterial: 125/90 mmHg.

Exame físico: sem alterações.

Sedimento urinário: 5 a 10 leucócitos, numerosos eritrócitos e presença de bactérias

Cistoscopia:

Presença de coágulos sanguíneos e massa de 3 a 4cm de maior dimensão, localizada na cúpula vesical.

O diagnóstico diferencial de uma massa vesical hemorrágica numa mulher de 35 anos inclui tumores malignos (primitivos e metastáticos), tumores benignos e lesões "tumor-like".

Quais são os tumores a que estas 3 categorias se referem?

---

<b>Tumores Malignos Primários</b>	<b>Tumores Malignos Secundários</b>	<b>Tumores Benignos</b>	<b>Lesões "tumor-like"</b>
✧ Carcinoma de células de transição;	✧ Metástases ( <i>carcinoma renal ou gástrico; melanoma</i> );	✧ Papiloma (mais comum);	✧ Cistite polipóide associada a catéter ou fístula;
✧ Carcinoma epidermóide;	✧ Linfoma;	✧ Hemangioma (tumor mesenquimatoso);	✧ Adenoma nefrogénico;
✧ Adenocarcinoma	✧ Extensão local de carcinomas do cólon, recto, vagina ou colo uterino.	✧ Paraganglioma (neoplasia neuroendócrina; raramente tem comportamento maligno)	✧ Cistite glandular;
✧ Carcinoma misto;			✧ Granuloma eosinofílico;
✧ Sarcoma (sobretudo leiomiossarcoma)			✧ Endometriose de bexiga;
			✧ Condiloma acuminado;
			✧ Cistite de radiação;
			✧ Nódulo fusó-celular pós-operatório;
			✧ Amiloidose;
			✧ Pseudotumor inflamatório

(a paciente aparentemente não tem nenhum sinal sistémico de infecção, razão pela qual não respondeu à antibioterapia)

⇒ **Lesões “tumor-like”** : formam massas dentro da bexiga, mas não são verdadeiras neoplasias.

⇒ Os tumores malignos da bexiga são, mais frequentemente, primários e dentro destes, o mais comum é o **Carcinoma Urotelial/Carcinoma de células de transição**.

A doente foi submetida a exérese da massa (ressecção transuretral). Observe e descreva o aspecto microscópico da lesão nas imagens seguintes ([Fig. 1A e 1B](#)).

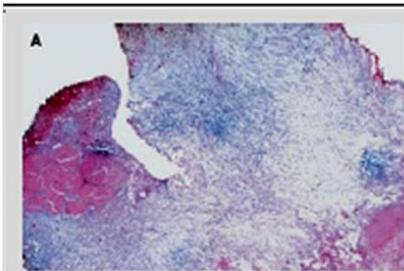


Fig.1A

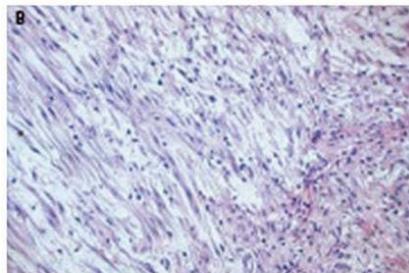


Fig.1B

**Figura 1B** – Presença de células fusiformes (miofibroblastos – expressam ALK) e células inflamatórias.

As células da lesão apresentaram o seguinte padrão de imunoreactividade:

- Vimentina: ++
  - Actina muscular lisa: ++
  - Desmina: +
  - ALK: ++ (cínase do linfoma anaplásico) – ausente em tumores musculares!
- } Expressão de marcadores musculares

**Uma primeira possibilidade de diagnóstico seria... Leiomiossarcoma** – há expressão de vários marcadores musculares; contudo, a positividade para ALK e a presença de muitas células inflamatórias contradizem esta possibilidade de diagnóstico.

Qual o diagnóstico diferencial?

- Pseudotumor Inflamatório;
- Carcinoma Sarcomatóide;
- Sarcoma.

Qual é o seu diagnóstico?

**PSEUDOTUMOR INFLAMATÓRIO**- reacção exagerada dos elementos da parede da bexiga a uma agressão (lesão de natureza reactiva).

Curado por ressecção cirúrgica, ao contrário do Leiomiossarcoma.

## Caso 2

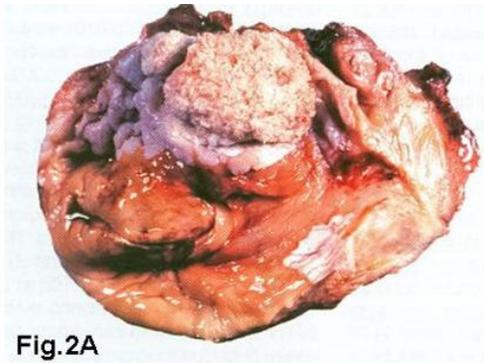
Homem de 45 anos de idade, natural de Moçambique, apresenta hematúria macroscópica e disúria, com início há 2 meses.

O doente viveu em Moçambique durante a infância e adolescência, tendo residência em Portugal desde há 25 anos. Recentemente, deslocou-se ao seu país de origem, para visitar familiares e amigos, passando férias nas margens do Rio Licungo.

Na cistoscopia observou-se lesão vegetante de 5cm de maior dimensão, localizada na parede posterior.

O doente foi submetido a uma cistectomia.

Observe e descreva as figuras [2A](#) e [2F](#).



**Figura 2A:** Massa vegetante esbranquiçada, de aspecto “verrucoso”.

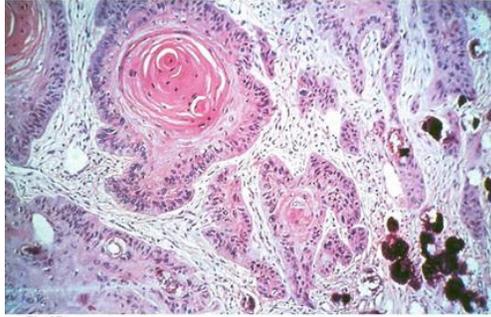


Fig.2B

**Figura 2B:** CARCINOMA EPIDERMÓIDE – pérolas de queratina; invasão do estroma.

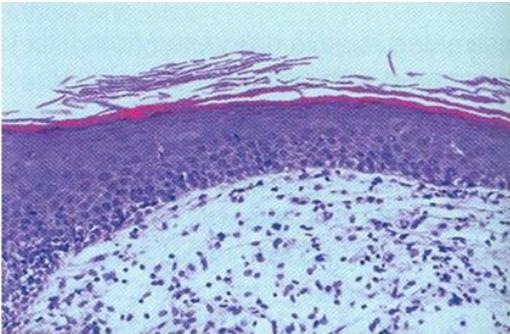


Fig.2C

**Figura 2C:** METAPLASIA PAVIMENTOSA DO UROTÉLIO –epitelio estratificado pavimentoso queratinizado.

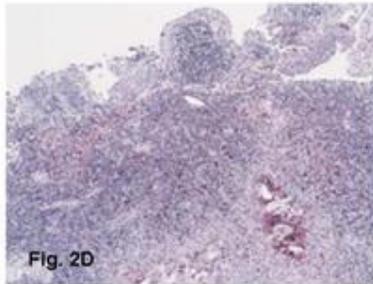


Fig. 2D

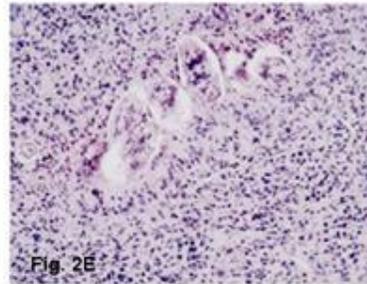


Fig. 2E

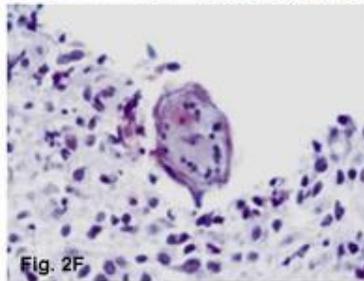


Fig. 2F

**Figura 2D:** Inflamação crónica com erosão e aspecto polipóide.

**Figura 2E:** Granuloma envolvendo ovos de *Schistosoma hematobium*

**Figura 2F:** Ovo de *Schistosoma hematobium* (espinha terminal)

Qual é o diagnóstico?

Carcinogénese induzida por BILHARZIOSE

- infecção crónica e inflamação crónica → metaplasia pavimentosa → displasia → carcinoma epidermóide

- co-infecção por bactérias gram-negativas → nitratos metabolizados em nitritos (efeito carcinogénico)

➔ O carcinoma epidermóide da bexiga está quase sempre associado à cistosomose (infecção por *Shistosoma hematobium*)!

### Caso 3

A uma Senhora de 38 anos de idade foi-lhe diagnosticada esclerose múltipla há 16 anos.

Das várias alterações neurológicas que apresenta, salienta-se a presença de bexiga neurogénica.

Tem efectuado tratamento com ciclofosfamida.

Que factores de risco identifica para o desenvolvimento de cancro?

Exposição prolongada a **ciclofosfamida**, **bexiga neurogénica** que implica a perda do controlo neurogénico da bexiga, levando à incapacidade do controlo da micção com a necessidade de **cateterização frequente da bexiga**, sendo este o último factor de risco identificado. O uso prolongado de cateteres facilita o desenvolvimento de infecções.

A ciclofosfamida é um imunossupressor e que, por regra geral, também aumenta o risco de cancro.

Que tipo histológico de cancro se associa a esta situação clínica?

Carcinoma epidermóide.

Que elementos identifica em comum com o caso anterior?

Inflamação crónica da bexiga que induz metaplasia pavimentosa.

### Caso 4

Homem de 42 anos de idade, fumador, tem disúria acentuada e hematúria.

Todos os doentes que tenham hematuria macroscópica (que juntamente com a disúria constituem os sintomas mais frequentes de qualquer tipo de afecção da bexiga) têm de fazer cistoscopia. A hematuria macroscópica é sinal de lesão ou na bexiga ou na pelve renal.

O exame do sedimento urinário permitiu afastar a hipótese de cistite ou prostatite.

Na cistoscopia identificaram-se 2 lesões (Fig. [4A](#) e [4B](#)). Descreva e faça o diagnóstico.

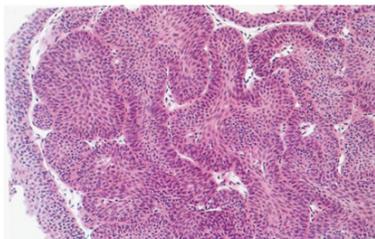
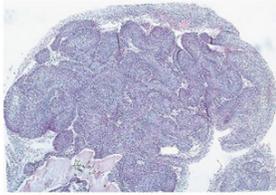


Fig.4A

**4A** – Papiloma invertido: crescimento para o interior da parede da bexiga, mas sem invasão da parede; constituído por células de transição.

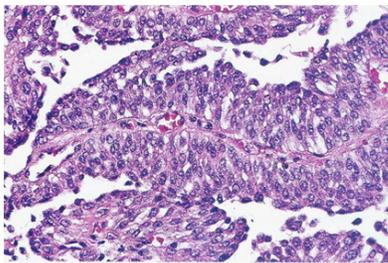


Fig.4B

**4B** – Carcinoma papilar de células de transição: presença de um eixo fibrovascular com células malignas a crescer em ambos os lados (papila). Crescimento com forma vegetante para o interior da bexiga, sendo este crescimento considerado superficial por não apresentar invasão.

Olhando para a história clínica detecta-se um factor de risco – o tabagismo, que constitui a causa mais frequente para o aparecimento de cancro da bexiga, sendo o carcinoma de células de transição o mais comum.

Que alterações genéticas espera encontrar na lesão da figura [4B](#) ?

Delecção no cromossoma 9: 9p21 – local de codificação de gene supressor tumoral p16INK4a que codifica um inibidor da ciclina dependente da cínase. Há perda do controlo do ciclo celular o que leva ao crescimento com forma vegetante.

## Caso 5

Um homem de 57 anos de idade queixa-se de disúria seguida de hematúria. Os sintomas tiveram início há 6 meses.

Na cistoscopia observou-se uma massa de 3,0x3,0x1,4cm, localizada na linha média, parede posterior.

Procedeu-se a ressecção transuretral.

Observe as Figs. [5A](#) e [5B](#).

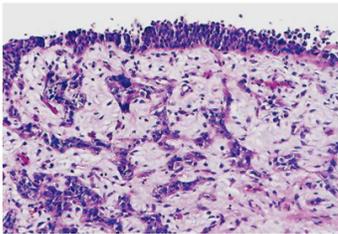


Fig.5A

**5A** – Invasão.

**5B** – Músculo detrusor da bexiga com invasão tumoral. O carcinoma não cresce superficialmente, mas sim a invadir a parede.

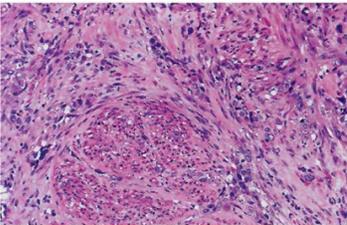


Fig.5B

Qual é o diagnóstico?

Carcinoma urotelial invasor. Este carcinoma tem pior prognóstico do que o do caso anterior por apresentar invasão.

Que pode afirmar sobre o estadiamento?

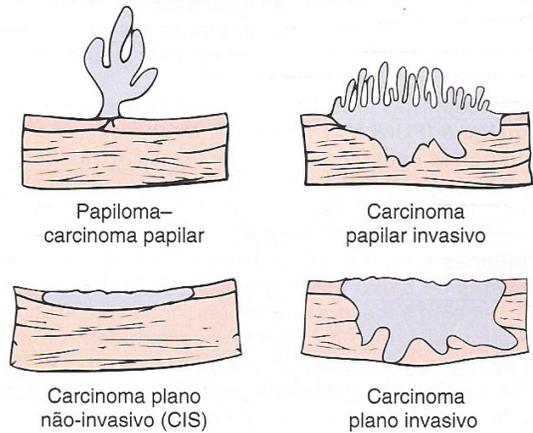
pT2 devido a invasão da muscular própria.

Que alterações genéticas espera encontrar?

Deleções em 9p e 9q; mutações na p53; deleção no cromossoma 13q (gene do Retinoblastoma – gene supressor tumoral); deleção no cromossoma 14, importante porque é exclusiva de lesões invasivas.

Qual o tratamento mais indicado para este doente?

Cistoprostatectomia radical devido à invasão da parede da bexiga e à grande possibilidade de haver metastização para a próstata.



Padrões morfológicos dos carcinomas da bexiga

Tanto o papiloma como o carcinoma papilar crescem para a superfície. Este último pode invadir a parede da bexiga – carcinoma papilar invasivo. Outro padrão é o carcinoma plano, também podendo ser invasivo – carcinoma plano invasivo – ou in situ – carcinoma plano não invasivo (CIS). Todos estes 4 padrões correspondem a carcinomas uroteliais (de células de transição).

TABELA 21-4 Estadiamento Patológico T (do Tumor Primário) do Carcinoma de Bexiga

AJCC/UICC	Profundidade da Invasão
Não-invasivo, papilar	Ta
Carcinoma <i>in situ</i> (não-invasivo, plano)	Tis
Invasão da lâmina própria	T1
Invasão da muscular própria	T2
Invasão microscópica extravesical	T3a
Invasão extravesical macroscopicamente visível	T3b
Invade estruturas adjacentes	T4

AJCC/UICC, American Joint Commission on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer.

O estadiamento faz-se de acordo com a profundidade da invasão, de forma semelhante ao que acontece com os carcinomas do cólon.

## Caso 6

Foi detectado a um homem de 61 anos um valor de PSA = 4,8 ng/mL em análises de rotina.

Exame físico - sem alterações

Toque rectal - sem nódulos palpáveis

O homem foi submetido a biopsia prostática.

PSA normal < 4 ng/mL; 10 ng/mL > PSA anormal > 4 ng/mL.

Observe as figuras [6A e 6B](#) e faça o diagnóstico.

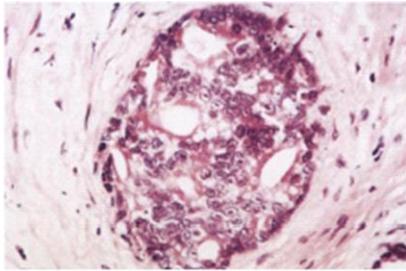


Fig. 6A

**Figura 6A:** Hemateína eosina.

**Figura 6B:** Imunohistoquímica – foi efectuada uma coloração para uma citoqueratina de alto peso molecular que cora as células basais. Desta forma verifica-se que a proliferação celular atípica está restrita às glândulas, logo não se trata de um tumor invasivo.

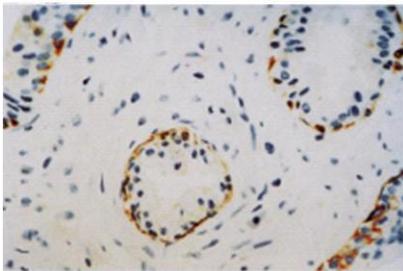


Fig. 6B – Citoqueratinas de alto peso molecular

É um tumor maligno mas não invade → carcinoma in situ, que no caso da próstata é chamado de **PIN** (neoplasia intraepitelial prostática). Divide-se em alto grau e baixo grau, este paciente apresenta um PIN de alto grau.

Que outras lesões se podem associar a um aumento do valor do PSA?

O PSA é um valor orgão específico, ou seja, está apenas relacionado com patologias da próstata. No entanto, o PSA aumentado não ocorre só em patologias malignas, mas também na hiperplasia prostática benigna, prostatite, enfarte prostático, tumores prostáticos e instrumentação prostática.

O que deve ser recomendado a este doente?

Repetir a biopsia após 6 meses. Como a prostatectomia radical é uma cirurgia muito agressiva, que acarreta complicações como impotência e perda de controlo da micção só se justifica a sua realização se se detectar invasão tecidual.

## Caso 7

Um homem de 66 anos apresenta queixas dolorosas na região da coluna lombar.

PSA = 11,8 ng/mL

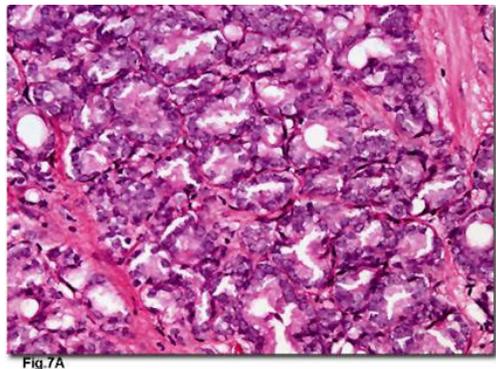
Toque rectal - nódulo palpável de consistência dura

Procedeu-se a biopsia prostática.

O carcinoma da próstata é o tumor mais frequente nos homens e também o que apresenta maior índice de mortalidade, é muitas vezes clinicamente silencioso, manifestando-se apenas através das metástases. Quando o tumor ocorre na periferia da glândula junto da cápsula, tipo mais comum, o doente não tem sintomas

mantendo-se a lesão silenciosa, sendo os primeiros sintomas manifestações de metástases. Nos casos em que a hiperplasia ocorre em torno na uretra o doente tem sintomas urinários, recorre a auxílio médico e o tumor geralmente é diagnosticado atempadamente.

Observe e descreva a figura [7A](#). Qual é o diagnóstico?



**Figura 7A:** Observa-se hiperplasia glandular, núcleos grandes, nucléolos proeminentes e os acinos encontram-se muito próximos uns dos outros.

**Adenocarcinoma acinar da próstata.**

O grau de diferenciação dos adenocarcinomas é muito importante para o prognóstico, a sua forma de classificação mais importante é a de **Gleason**.

De acordo com o sistema de Gleason, os carcinomas da próstata são estratificados em 5 graus com base nos padrões glandulares e grau de diferenciação visto em pequeno aumento. Os dois graus numéricos são somados para obter um grau de Gleason combinado. Assim, sob este esquema os tumores bem diferenciados apresentam grau de Gleason 2 (1+1), os menos diferenciados (quase não formam glândulas, têm muitas mitoses e muitas atípias) recebem grau de 10 (5+5).

Ao correlacionar os graus desta escala com as manifestações clínicas vemos que um paciente que apresenta um adenocarcinoma Gleason 2, mesmo que apresente metástase, tem um bom prognóstico, o carcinoma evolui de uma forma lenta. Este carcinoma, em geral, apresenta bastantes receptores de androgénios e podem ser eficazmente tratados com terapêutica hormonal, ficando o seu desenvolvimento restrito. Por outro lado um doente com um Gleason grau 10 morre rapidamente, o desenvolvimento do carcinoma é fulminante, ocorrem múltiplas metástases, seja qual for o tratamento utilizado (quimioterapia, radioterapia...). Assim, consoante o grau de diferenciação e estadiamento do tumor vamos ter diferentes prognósticos.

Neste caso a classificação pelo sistema de Gleason é 7 (4+3).

Realizou-se cintilograma ósseo da coluna vertebral.

Observe agora a figura [7B](#). Qual é o diagnóstico mais provável?



As áreas de hipercaptação são metástases ósseas do carcinoma da próstata.

Que pode afirmar sobre o estadiamento?

### Sistema TNM

- Estadiamento do carcinoma da próstata (T):
  - Tx** – quando não se sabe nada sobre o tumor primário
  - T0** – quando não evidência do tumor primário
  - T1** – tumor é clinicamente inaparente, não palpavel nem visível
  - T2** – tumor confinado à próstata, geralmente curável com cirurgia
  - T3** – tumor que se estende para fora da cápsula da próstata
  - T4** – tumor que invade as estruturas vizinhas (vesícula seminal, bexiga, recto...)
  
- Estadiamento dos gânglios regionais (N):
  - Nx** – sem informação se existem ou não metástases
  - N0** – sem metástase
  - N1** – com metástase
  
- Estadiamento das metástases (M):
  - Mx** – não se sabe se existem ou não metástases.
  - M0** – não tem metástase
  - M1** – tem metástase
    - M1A** – Metástase dos gânglios linfáticos não regionais.
    - M1B** – Metástase do osso
    - M1C** – Metástase em outros órgão que não o osso

É importante fazer a distinção entre metástase do osso (M1B) e em outros órgãos (M1C) porque os doentes com metástases ósseas tem melhor prognóstico, sobrevivem mais tempo, do que doentes com metástases em outros órgãos.

Este doente apresenta um estadiamento Tx (não temos informação sobre o tumor primário); Nx (não temos informação sobre a existência ou não de metástases dos gânglios), M1B (pois existem metástases do osso).

O doente foi submetido a quimioterapia.

Sete semanas mais tarde, repetiu-se o cintilograma ósseo, para avaliar a resposta ao tratamento.

Observe a figura [7C](#). Qual é a sua interpretação?



Fig.7C

As áreas de hipercaptação aumentaram o que mostra resposta positiva das metástases à terapia. Este fenómeno é devido à maior actividade osteoblástica (de tipo “flare”) em lesões ósseas em cicatrização, ou seja, há um aumento da actividade dos osteoblastos para reparar a área do tumor que esta a ser destruída.

Aula desgravada por Ana Leonor, Ana Teresa e Ana Vieira, turma 2.  
Qualquer dúvida ou erro – [m04061@med.up.pt](mailto:m04061@med.up.pt)  
Bom estudo!