

ASPECTE MICROSCOPICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN LEZIUNILE PREMALIGNE ȘI MALIGNE ALE PROSTATEI

D. Matei, G. Simu, D. Nicolescu, T. Feszt, Judit Bérces, L. O. Ștef

Importanța carcinomului de prostată este subliniată de datele recente care arată că peste 30%, din bărbații trecuți de 50 ani sînt purtătorii unei forme circumscrise, latente a acestei tumori (Guileyardo, 1980), în 10 pînă la 40% această leziune putînd produce invazie locală și diseminare metastatică (Klein, 1979; Cantrelli, 1981). În același timp, metodele moderne de diagnostic, în special puncția-biopsie, permit recunoașterea tumorii într-un stadiu timpuriu, susceptibil de un control terapeutic eficient. Materialul redus obținut prin puncție ridică uneori unele probleme în recunoașterea carcinomului, ca și în diferențierea sa de unele hiperplazii atipice ale glandelor prostatice (hiperplazia lobulară, hiperplazia postatrofică), care preced sau coexistă cu cancerul, sugerînd legătura dintre cele două procese patologice (Franks, 1977).

Studiînd aceste aspecte, s-a încercat și o corelație între natura pre-neoplazică și neoplazică a leziunilor de prostată și capacitatea de reacție imună a organismului, presupunînd, în conformitate cu concluziile lui Everson (1964), că această funcție ar putea condiționa evoluția staționară sau invazivă a carcinomului de prostată. Aceasta cu atît mai mult cu cît Wright și colab. (1983) au pus în evidență în această tumoare o structură antigenică rar intilnită în țesutul normal, iar Chu (1985) a demonstrat, cu ajutorul anticorpilor monoclonali, cel puțin 5 antigene specifice.

Material și metodă

Au fost examinate preparatele microscopice executate din materialul obținut prin puncție de la 462 pacienți cu leziuni prostatice internați în Clinica Urologică din Tirgu-Mureș. Au fost examinate în total 590 preparate, întrucît 53 pacienți au necesitat mai multe biopsii pentru stabilirea diagnosticului.

Materialul a fost fixat în formol neutru 10% și după includere în parafină, secțiunile au fost colorate în hematoxilină-eozină și tricrom van Gieson. După stabilirea diagnosticului de malignitate s-a apreciat gradul de malignitate microscopică al adenocarcinoamelor în conformitate cu sistemul Gleason (1977). În 20 cazuri de carcinom și 5 cazuri de hiperplazie nodulară benignă a prostatei s-a determinat procentul limfocitelor T și B din singele periferic prin metoda rozetelor directe și indirecte cu eritrocita de oaie și indicele de fagocitoză cu nitrobluetetrazol.

Rezultate

Diagnosticul microscopic al leziunilor de prostată pe materialul obținut prin puncție de la 462 pacienți este redat în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Diagnostic	Vârsta medie	Număr de cazuri	Procent
Aspect normal	64,82	51	10,84
Proces inflamator	63,81	23	4,98
Metaplazie pavimentoasă	68,00	28	6,06
Hiperplazie nodulară benignă	65,58	112	24,24
Hiperplazie lobulară	67,21	20	4,32
Hiperplazie postatrofică	71,44	7	1,73
Adenocarcinom G ₁	70,91	41	8,88
Adenocarcinom G ₂	68,88	58	12,55
Adenocarcinom G ₃	68,52	79	17,09
Adenocarcinom G ₄	67,65	39	8,44
Adenocarcinom G ₅	68,24	4	0,86

Numărul de punctii necesare stabilirii diagnosticului reiese din tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Numărul de cazuri care au necesitat repetarea punctiei	Numărul punctiilor					Carcinom	Diagnostic	
	2	3	4	5	6		Leziuni preneo.	Alte leziuni
53	39	11	—	1	2	22	3	28

Repetarea punctiei după aplicarea tratamentului la 27 bolnavi a sugerat un tratament ineficace în 6 cazuri de carcinoame puțin diferențiate în care țesutul tumoral era persistent sau, dimpotrivă, eficient în 7 cazuri în care structurile glandulare carcinoatoase apăreau atrofiat într-o stromă hialină și mai ales în 4 cazuri în care celulele tumorale erau interesate de exprimate modificări de distrofie (carioliză, vacuolizări citoplasmice). Nu s-a putut aprecia eficacitatea tratamentului când modificările țesutului tumoral constau doar din fenomene de metaplazie pavimentoasă.

În tabelul nr. 3 sînt redată rezultatele investigațiilor imunologice la 20 bolnavi cu carcinom în comparație cu 5 bolnavi prezentînd hiperplazie glandulară nemalignă a țesutului prostatic:

Discuții și concluzii

Rezultatele expuse permit o serie de concluzii cu evidentă valoare practică în ce privește posibilitatea diagnosticului cancerului de prostată, a stabilirii gradului de malignitate microscopică a tumorii, cit și a recunoașterii unor hiperplazii glandulare atipice, susceptibile de transformare carcinoatoasă.

1. În marea majoritate a cazurilor, existența carcinomului de prostată a putut fi stabilită microscopic pe materialul obținut printr-o singură punctie. În 53 de cazuri au fost necesare mai multe punctii, de

Tabelul nr. 3

Vîrsta	Indice de fagocitoză	Rozete	
		B ‰	T ‰
<i>Carcinoame</i>			
44	20	70	28
57	45	20	16
58	50	36	70
58	40	46	46
63	16	50	30
63	28	18	26
69	63	50	50
69	75	48	50
69	10	26	32
71	10	60	25
73	50	50	50
74	20	50	40
75	10	34	20
75	42	45	48
76	56	40	36
76	45	56	46
76	50	50	25
76	31	47	50
77	16	50	15
81	63	55	35
<i>Hiperplazii glandulare benigne</i>			
64	55	58	37
66	70	52	50
68	46	37	45
71	30	46	52
75	25	42	40

obicei 2, rar mai multe, subliniindu-se importanța executării cu acuratețe a acestei metode pentru stabilirea unui diagnostic ferm, dar și necesitatea repetării ei cînd examenul clinic presupune existența tumorii și prima încercare este negativă. Puncțiile repetate permit și supravegherea evoluției unor leziuni cu potențial de malignizare, ca și controlul eficacității tratamentului hormonal.

În recunoașterea microscopică a carcinomului au existat uneori dificultăți în diferențierea acestei leziuni de hiperplaziile glandulare atipice. În special *Franks* (1977) a insistat în ultimul timp asupra necesității recunoașterii unor astfel de leziuni cum sînt hiperplazia lobulară caracterizată de proliferarea de mici acini uniformi în jurul unui canal central sau hiperplazia postatrofică în care grupuri de acini mici, de formă uneori neregulată par să provină din hiperplaziile lobulare deformate de procesul de fibroză interstițială concomitentă, care conferă celulelor epiteliale comprimate un aspect pleomorf.

Ambele tipuri de hiperplazii se întîlnesc de obicei în porțiunea exterioară a prostatei și în special ultima este frecvent asociată cu carcinomul, fapt observat pe piese operatorie, ceea ce sugerează natura lor preneoplazică.

În cazuri dificile este relativ utilă utilizarea colorației PAS- albastru alcian, în conformitate cu observațiile lui *Franks* și colab. (1964) sau *Hukill* și *Vidone* (1974), două treimi din carcinoamele de prostată secretând mucine acide pozitive la albastru alcian, spre deosebire de hiperplaziile glandulare netumorale care secretă numai mucine neutre. În 5 cazuri de adenocarcinom bine diferențiat (gradul 1) s-au pus de fapt în evidență astfel de mucine acide și în materialul studiat.

Probleme de diagnostic diferențial sînt ridicate și de cazurile de hiperplazie secundară sau hiperplazie intraacinoasă în focare în care acini mari delimitați de celule cubice unistratificate prezintă proiecții papilare intraluminal acoperite de un epiteliu similar; prezența sub acest epiteliu a unui rînd de celule bazale turtite, precum și a unei strome delicate fibrovasculare permite diferențierea acestei hiperplazii de tipul intraacinar, cribriform de carcinom.

Merită de asemenea subliniat faptul că în cazurile studiate s-a întîlnit totdeauna forma caracteristică a tumorii maligne de prostată, adenocarcinomul plecat din glandele periferice sau secundare, structurile glandulare cele mai periferice ale prostatei. Nu s-au întîlnit, ca în cazul pieșelor operatorie, formele mai rare plecate din canalele glandulare mari sau primare din jurul uretrei (adenocarcinoame papilare, endometriale sau chiar carcinoame cu celule tranziționale sau epidermoide).

2. Materialul obținut prin puncție a permis de asemenea stabilirea gradului de malignitate microscopică a adenocarcinomului de prostată, proprietate care condiționează în mod esențial evoluția tumorii, determinînd prin aceasta prognosticul și tratamentul. Aplicarea criteriilor lui *Gleason* (1977) care clasifică adenocarcinomul în 5 grade de malignitate microscopică nu a ridicat dificultăți deosebite. Materialul redus obținut prin puncție este însă puțin propriu pentru aprecierea extensiunii procesului tumoral.

După cum s-a menționat, repetarea puncției după aplicarea tratamentului permite de multe ori aprecierea eficienței acestuia.

3. Nu s-au găsit diferențe semnificative, după cum rezultă din tabelul nr. 3, în ce privește capacitatea de fagocitoză și procentul de limfocite T și B din singele periferic între bolnavii purtători ai unor hiperplazii glandulare benigne ale prostatei și cei cu tumori maligne ale acestui organ. În orice caz, o eventuală depresie imunologică la ultima categorie de pacienți nu poate fi pusă exclusiv pe seama deficienței acestor celule, datele recente din literatura de specialitate (*Stutman*, 1983; *Karavodin* și *Colub*, 1983) subliniind complexitatea și subtilitatea reacției imune antitumorale în care sînt implicate și alte celule NK. Desigur, și alți factori trebuie luați în considerare, în special de natură endocrină, spre a se explica menținerea, uneori timp îndelungat, a unei leziuni carcinomatoase prostatice într-o formă circumscrișă, neinvazivă.

Bibliografie

1. *Cantrelli B. B.*: J. Urol. (1981), 125, 516; 2. *Chu T. M.*: Monoclonal antibodies in cancer. Humana. Clifton, N. J. 1985; 3. *Everson C. T.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. (1964), 114, 721; 4. *Franks L. M.*: Pathology (Anderson W.A.D., Kissane J. M. ed.). C. V. Mosby, St. Louis, 1977:

5. Gleason D. F. : Urologic pathology: tehe prostate. Lea et Febiger, Philadelphia, 1977; 6. Guileyarde J. M.: J. Natl. Cancer Inst. (1980), 65, 311; 7. Hukill P. B., Vidone R. A.: Lab. Invest. (1967), 16, 395; 8. Karavodin L. M., Golub S. H.: Basic and clinical tumor immunology (Herberman R. B. ed.), Martinus Nijhoff Publ., Boston, 1983; 9. Klein L. A.: New Engl. J. Med. (1979), 300, 824; 10. Stutman O.: Basic and clinical tumor immunology (Herberman R. B. ed.). Martinus Nijhoff Publ., Boston, 1983; 11. Wright G. L. Jr., Beckett M. L., Starling J. J.: Cancer Res. (1983), 43, 1509.

D. Matei, G. Simu, D. Nicolescu, T. Feszt, Judith Bérczes, L. O. Ștef

MICROSCOPICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS IN PREMALIGNANT AND MALIGNANT LESIONS OF THE PROSTATE

The study of the material obtained through prostate puncture from 462 patients with lesions of this organ, in most cases allowed to establish an accurate microscopic diagnosis after one single use of this method. In the 221 cases of adenocarcinoma, also the degree of microscopic malignancy of the tumour according to Gleason could be appreciated. Also, 27 cases of atypical glandular hyperplasia with malignant transformation potential (lobular hyperplasia, atrophic hyperplasia) have been recognized. Carrying out the puncture after the treatment made it possible to evaluate its effectiveness. Prostate puncture seems to be a particularly important method at the clinic to which the diseases of this organ belong.

The study of phagocytosis index and the percentage of T and B lymphocytes in the peripheric blood of the patients with malignant and non-malignant lesions of the prostate did not result in conclusive findings, i.e. these cells should have a decisive role in antitumoral immune reaction.

