

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DISCIPLINA ANATOMIE PATOLOGICĂ

**STUDIU MORFOLOGIC COMPARATIV AL
ADENOCARCINOMULUI DE PROSTATĂ CU
LEZIUNILE CARE MIMEAZĂ MALIGNITATEA**

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC
PROF.UNIV.DR. MARIANA AȘCHIE

DOCTORAND
MANUELA IFTIME (ENCIU)

CONSTANȚA
2012

CUPRINS

Abrevieri	4
Cuvânt înainte	6
Introducere	7
Partea I. Stadiul actual al cunoștințelor despre structura prostatei și neoplazia malignă dezvoltată la acest nivel	11
I. Dezvoltarea ontogenetică, anatomia și histofiziologia prostatei	12
I.1. Dezvoltarea ontogenetică și anatomia prostatei	12
I.2. Histofiziologia prostatei	17
Bibliografie selectivă	21
II. Date de epidemiologie și etio-patogenie a cancerului de prostată	24
II.1. Epidemiologia cancerului de prostată	24
II.2. Etio-patogenia neoplaziei maligne prostatice	27
II.3. Clasificarea moleculară a cancerului prostatic	30
Bibliografie selectivă	33
III. Manifestări clinice și metode de investigare paraclinice în cancerul de prostată	38
III.1. Manifestări clinice	38
III.2. Metode de investigare paraclinice	40
III.2.1. Investigații imagistice	40
III.2.2. Marker serici tumorali	42
III.2.3. Diagnostic histopatologic	44
Bibliografie selectivă	46
IV. Histopatologia carcinoamelor prostatei	51
IV.1. Clasificarea OMS a tumorilor de prostată	51
IV.2. Aspecte histopatologice și imunohistochimice în adenocarcinomul prostatic	53
IV.3. Variante histopatologice de adenocarcinom	58
IV.4. Gradingul cancerului de prostată	67

IV.5. Căi de metastazare	77
IV.6. Stadializarea cancerului prostatic	77
Bibliografie selectivă	80
V. Morfopatologia leziunilor care mimează adenocarcinomul de prostată	87
V.1. Leziuni care mimează adenocarcinomul de prostată bine diferențiat	87
V.1.1. Proliferări acinare ale zonei tranziționale	87
V.1.2. Structuri histoanatomice normale care simulează adenocarcinomul de prostată	93
V.1.3. Atrofia și hiperplazia postatrofică	95
V.1.4. Alte leziuni care mimează adenocarcinomul de prostată de grad jos	97
V.2. Leziuni care mimează adenocarcinomul de prostată moderat și slab diferențiat	98
V.2.1. Hiperplazia cribriformă cu celule clare	99
V.2.2. Leziuni inflamatorii ale prostatei	100
V.2.3. Pseudotumora inflamatorie	101
Bibliografie selectivă	102
Partea II. Contribuții proprii	106
VI. Material și metodă	107
VI.1. Selecția cazurilor studiate	107
VI.2. Evaluarea comparativă a adenocarcinoamelor și a leziunilor care mimează malignitatea pe baza unei scheme de lucru	110
VI.3. Instrumente de lucru în aplicarea scorului Gleason	112
VI.4. Metode morfologice și imunohistochimice de examinare a preparatelor	113
VI.5. Evaluarea calitativă a parametrilor arhitecturali	118
VI.6. Studiu morfometric	119
VI.7. Studiu statistic	120
Bibliografie selectivă	121
VII. Studiu statistic	123
Bibliografie selectivă	143

VIII. Rezultate și discuții asupra evaluării histopatologice în adenocarcinoamele prostatei	144
VIII.1. Descrierea histopatologică a adenocarcinoamelor bine diferențiate	144
VIII.2. Aplicarea scorului Gleason pe cazurile de adenocarcinom acinar	149
VIII.3. Descrierea variantelor histopatologice de adenocarcinom	158
Bibliografie selectivă	168
IX. Evaluarea comparativă histopatologică și imunohistochimică a adenocarcinoamelor cu leziunile care mimează malignitatea	170
IX.1. Descrierea lotului martor	170
IX.2. Evaluarea comparativă a leziunilor care includ glande mici	172
IX.3. Evaluarea comparativă a leziunilor care includ glande mari	217
IX.4. Evaluarea comparativă a leziunilor cu glande fuzionate	222
IX.5. Evaluarea comparativă a leziunilor cu arhitectură solidă	227
Bibliografie selectivă	238
X. Evaluarea morfometrică a adenocarcinoamelor și a leziunilor care mimează malignitatea	246
X.1. Evaluarea morfometrică a lotului martor	248
X.2. Evaluarea morfometrică a arhitecturii reprezentate de glande mici	249
X.3. Evaluarea morfometrică a arhitecturii reprezentată de glande mari	267
X.4. Evaluarea morfometrică a arhitecturii reprezentate de glande fuzionate	272
X.5. Evaluarea morfometrică a arhitecturii solide	276
X.6. Compararea gradelor Gleason, în funcție de arhitectura glandulară	283
Bibliografie selectivă	288
XI. Concluzii	292
Bibliografie generală	298
Iconografie	328
Anexe: Tabel sinoptic al cazurilor de adenocarcinom prostatic	329
Tabele sinoptice ale cazurilor ce mimează malignitatea	

Abrevieri

A – atrofie

ADK – adenocarcinom

AN – arie nucleară

AS – adenoză sclerozantă

CEA – antigen carcino-embrionar

CKHMW – citokeratină cu greutate moleculară mare

CT – carcinom tranzițional

Deq – diametrul mediu

Dmax-diametrul maxim

Dmin-diametrul minim

LG-PIN – neoplazie intraepitelială de grad jos

HAA – hiperplazie adenomatoasă atipică

H&E – Hematoxilin – Eozină

CNE – carcinom neuro-endocrin

E - elongație

HG-PIN - neoplazie intraepitelială de grad înalt

ICN – inflamații cronice nespecifice

IGN – inflamații granulomatoase nespecifice

ISUP – Societatea Internațională de Patologie Urologică

IX – inflamații xantogranulomatoase

LMADK - leziuni care mimează adenocarcinomul

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

SMA – actina mușchiului neted

CB – carcinom bazaloid

CK7 – citokeratina 7

CK20 – citokeratina 20

HCCC – hiperplazie cribriformă cu celule clare

HCB – hiperplazia celulelor bazale

HBP – hiperplazie benignă de prostată

HPF – high power field (câmp microscopic)

P – perimetru nuclear

PSA – antigenul specific prostatic

PSMA - Antigenul specific membranal de prostată

PAP – fosfataza acidă prostatică

PTI – pseudotumoră inflamatorie

r - coeficientul de corelație Pearson

std – deviație standard

TURP – rezecție transuretrală prostatică

PIN – neoplazie intraepitelială prostatică

Cuvinte cheie: adenocarcinom, leziuni care mimează malignitatea, arhitectură, imunohistochimie, morfometrie

Introducere

Adenocarcinomul de prostată este cea mai frecventă afecțiune malignă a prostatei. Neoplazia malignă prostatică se situează pe locul întâi al prevalenței cancerelor și reprezintă a doua cauză de mortalitate prin cancer la sexul masculin, după cancerul pulmonar. De asemenea, se caracterizează prin câteva particularități: se dezvoltă pe un organ hormono-dependent, care reprezintă intersecția uro-genitală, este limfofil și osteofil. Riscul de a face cancer de prostată variază în funcție de vârstă. Aproximativ 75% dintre bărbații diagnosticați cu cancer de prostată au peste 65 de ani deși boala a fost diagnosticată și la adulții tineri și chiar la copii și adolescenți

Alegerea temei de doctorat se datorează faptului că, în Serviciul Clinic de Anatomie patologică în care îmi desfășor activitatea, anual sunt diagnosticate peste 400 de leziuni ale prostatei (1823 cazuri în patru ani). În urma studierii cazuisticii patologiei prostatice în intervalul 2008-2011, au fost diagnosticate 365 de cazuri de adenocarcinom și am remarcat creșterea progresivă a numărului de cazuri, cu dublarea numărului acestora în anul 2011, comparativ cu 2008.

De asemenea, în practica medicală curentă, am observat că cele mai multe probleme de diagnostic diferențial sunt reprezentate de leziunile pseudoneoplazice, numite generic leziuni care mimează adenocarcinomul, care au fost reprezentate de 283 de cazuri. Acest grup reunește o serie de leziuni benigne, care din punct de vedere histopatologic prezintă similitudini structurale cu adenocarcinomul și a căror diferențiere pe preparatele colorate uzual este extrem de dificilă. Prin studierea distribuției cazurilor de adenocarcinom și leziuni care simulează adenocarcinomul, am observant că în intervalul 2008-2011 cele două leziuni suferă o creștere progresivă a numărului de cazuri până în anul 2011, când numărul de cazuri al leziunilor care mimează adenocarcinomul este mai mare. În opoziție, în anii 2008-2010 numărul cazurilor de adenocarcinom este mai mare comparativ cu cealaltă categorie de leziuni. Diagnosticul este cu atât mai dificil, cu cât aceste patologii se însoțesc de valori crescute al antigenului specific prostatic.

Cele mai multe leziuni benigne au fost reprezentate de proliferările glandulare mici, din care fac parte hiperplazia adenomatoasă atipică, atrofia, hiperplazia de celule bazale, adenoza sclerozantă, dar și structuri histoanatomice, precum glandele Cowper.

Dintre aceste leziuni, cea mai frecventă a fost hiperplazia adenomatoasă atipică, potențial precursor al adenocarcinomului de zonă tranzițională, a cărei frecvență a crescut progresiv în decursul celor patru ani, iar în 2011 a prezentat un număr de cazuri de 2,5 ori mai mare comparativ cu anii anteriori. Din această constatare statistică se desprinde importanța studiului comparativ al acestor patologii.

În plus, procesele inflamatorii cum ar fi prostatita granulomatoasă și xantogranulomatoasă pot simula un adenocarcinom de grad înalt. Hiperplazia cribriformă cu celule clare poate fi confundată cu un adenocarcinom cu glande mari.

De multe ori sunt necesare tehnici speciale, de imunohistochimie pentru a evidenția caracterul benign al acestor entități și de a evita un diagnostic fals pozitiv de cancer, cu consecințe importante atât pentru starea psihică a pacientului, dar și asupra costurilor și efectelor adverse ale

tratamentului. Astfel, dacă tratamentul neoplaziei maligne prostatice este chirurgical, radioterapic, hormonoterapic, în cazul leziunilor pseudoneoplazice se recomandă fie monitorizarea pacientului, fie tratamentul simptomatic. Cunoașterea elementelor histologice diferite de la nivelul prostatei și a modificărilor care determină procesul patologic pot avea un rol deosebit în înțelegerea acestui spectru de leziuni, cu alegerea celei mai adecvate și precocă terapii dintre cele disponibile.

Obiectivul studiului este de a realiza o cercetare complexă, în care să compar parametrii histopatologici, morfometrici precum și valorile medii ale PSA ale celor două entități și de a defini criterii clare, morfologice, în scopul realizării diagnosticului diferențial. De asemenea, un alt scop a fost reprezentat de determinarea frecvenței acestor entități pe o perioadă de 4 ani din totalitatea spectrului de leziuni prostatice.

Lucrarea este structurată în două părți, repartizate în 11 capitole.

Prima parte cuprinde date din literatura de specialitate referitoare la embriologia, anatomia, histo-fiziologia prostatei, precum și epidemiologia, aspecte histopatologice ale cancerului de prostată și histopatologia leziunilor care mimează adenocarcinomul.

Partea a doua se referă la contribuțiile proprii în studiul morfologic al adenocarcinoamelor și al leziunilor care mimează adenocarcinomul sistematizate în cinci capitole. Prezentul studiu s-a concretizat printr-un protocol de diagnostic al celor două grupuri de leziuni.

Pentru realizarea acestui studiu și pentru a avea un reper în compararea rezultatelor obținute, am consultat un număr de 378 de titluri bibliografice. Lucrarea de față are o iconografie bogată, reprezentată de 299 **figuri**, dintre care 30 grafice, 219 imagini macroscopice și microscopice originale, dintre care 50 din parte generală și **106 tabele**.

Material si metodă

Prezentul studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 4 ani, cuprinsă între 2008-2011, în cadrul Serviciului Clinic de Anatomie patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. Pentru realizarea acestei lucrări, au fost analizate cazurile pacienților internați cu diagnosticul prezumtiv de tumoră prostatică în secția de Urologie din Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, în perioada 1 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2011. Lotul de pacienți internați cu diagnosticul prezumtiv de tumoră prostatică, tratați chirurgical și diagnosticați anatomopatologic a fost reprezentat de 1823 de cazuri.

Distribuția cazurilor în funcție de diagnosticul histopatologic este sistematizată în tabelul următor:

Tabel nr. XVIII Distribuția numărului de cazuri după tipul histopatologic în intervalul 2008-2011

Total cazuri evaluate	Forma histopatologică	Număr cazuri dupa tipul histopatologic	Procent
1823 pacienți tratați chirurgical	ADK	365	20,02 %
	Carcinom tranzițional	13	0,71 %
	Leziuni care mimează	283	15,52 %

și diagnosticați anatomo- patologic	adenocarcinomul		
	PIN	148	8,12 %
	Hiperplazie benignă	1014	55,62 %

Selecția cazurilor studiate

Pentru realizarea diagnosticului diferențial al adenocarcinoamelor cu leziunile care mimează adenocarcinoamele prostatei, am utilizat câteva criterii de includere și de excludere a cazurilor.

Criterii de includere a cazurilor studiate

- Am selectat 69 de cazuri de adenocarcinom acinar grad Gleason 1 și 2 pentru studiul morfometric și al parametrilor structurali pentru adenocarcinoamele cu glande mici; nu am realizat studiu morfologic pentru structurile glandulare neoplazice maligne corespunzătoare acestor grade, identificate pe țesut prostatic care prezenta contingente mai mari. În acest lot am inclus și cele două cazuri de adenocarcinom atrofic.
- Pentru studiul morfometric și al parametrilor structurali al adenocarcinomelor cu arhitectură cu glandă mare am selectat doar cazurile cu glande mari, cribriforme, papilare și cu comedonecroză. Acesta este reprezentat de 39 de cazuri compuse din: 19 adenocarcinoame gradul Gleason 3 tipul cribriform-papilar (scor Gleason 3+3), 10 cazuri de adenocarcinom grad Gleason 4 cribriform și 10 cazuri de grad Gleason 5, tipul cu comedonecroză; nu am realizat studiu morfologic pentru structurile glandulare neoplazice maligne corespunzătoare acestor grade, identificate pe țesut prostatic care prezenta contingente mai mari sau mai mici.
- Pentru tipul arhitectural cu glande fuzionate am selectat 33 de cazuri de adenocarcinom acinar gradul Gleason 4, tipul cu glande fuzionate și cu celule clare (scor Gleason 4+4); nu am realizat studiu morfologic pentru structurile glandulare neoplazice maligne corespunzătoare acestor grade, identificate pe țesut prostatic care prezenta contingente mai mari sau mai mici.
- cazurile de adenocarcinom acinar cu arhitectură solidă (30), compuse din adenocarcinoamele de gradul Gleason 5 (scor Gleason 5+5); nu am realizat studiu morfologic pentru structurile glandulare neoplazice maligne corespunzătoare acestor grade, identificate pe țesut prostatic care prezenta contingente mai mici.
- cazul de carcinom bazaloid de prostată, în vederea comparării cu hiperplazia de celule bazale
- un lot martor, reprezentat de cazuri diagnosticate cu hiperplazie benignă prostatică, componenta adenomatoasă, în care am evaluat nucleii din componenta epitelială pentru studiul morfometric (30 de cazuri)
- am selectat 60 de cazuri diagnosticate cu hiperplazie adenomatoasă atipică simplă (pură); nu am realizat studiu morfologic pe fragmentele de țesut prostatic diagnosticate cu HAA care prezentau leziuni asociate
- cazurile diagnosticate cu atrofie prostatică (19)
- cazurile diagnosticate cu hiperplazie de celule bazale (21)
- cazurile diagnosticate cu adenoză sclerozantă (33)
- cazurile diagnosticate cu hiperplazie cribriformă cu celule clare (4)
- cazurile de inflamație xantogranulomatoasă (7)

- cazurile de inflamatie granulomatoasă nespecifică 7
- cazurile diagnosticate cu inflamație cronică nespecifică 42
- cazul diagnosticat cu pseudotumoră inflamatorie, în vederea comparării cu adenocarcinoamele solide

Criterii de excludere:

- cazurile diagnosticate cu carcinom tranzițional de prostată
- carcinoamele scuamoase de prostată
- adenocarcinoamele ductale, mucinos, neuro-endocrin
- formele asociate de adenocarcinom
- cazurile diagnosticate cu neoplazie intraepitelială

Astfel, studiul morfologic a fost efectuat pe un lot de cazuri, format din 373 de cazuri.

Astfel, loturile de studiu reprezentate de adenocarcinoame și leziunile pseudoneoplazice corespunzătoare au fost rezumate în tabelul următor :

Tabel VII Lotul martor

Lot martor	Nr. cazuri
Hiperplazie benignă prostatică (componenta adenomatoasă)	30

Tabel VIII Componenta lotului reprezentat de arhitectura cu glande mici

LOT cazuri reprezentat de arhitectura cu glande mici	Nr. cazuri
Adenocarcinoame	69
Hiperplazie adenomatoasă atipică	60
Adenoză sclerozantă	33
Atrofie	19
Hiperplazie de celule bazale	21
Glande Cowper	10
Carcinom bazaloid	1

Tabel IX Componenta lotului reprezentat de arhitectura cu glande mari

LOT cazuri reprezentat de arhitectura cu glande mari	Nr. cazuri
Adenocarcinoame	39
Hiperplazie cribriformă cu celule clare	4

Tabel X Componenta lotului reprezentat de arhitectura cu glande fuzionate

LOT cazuri reprezentat de arhitectura cu glande fuzionate	Nr. cazuri
Adenocarcinoame	33
Inflamație xantogranulomatoasă	7

Tabel XI Componenta lotului reprezentat de arhitectura solidă

LOT cazuri reprezentat de arhitectura solidă	Nr. cazuri
Adenocarcinoame	30
Inflamație granulomatoasă nespecifică	7
Inflamație cronică nespecifică	42
Pseudotumoră inflamatorie	1

Evaluarea comparativă a adenocarcinoamelor și a leziunilor care mimează malignitatea pe baza unei scheme de lucru

Pentru realizarea diagnosticului diferențial cu leziunile pseudoneoplazice, am avut ca reper arhitectura glandelor. În funcție de aceasta, am grupat adenocarcinoamele în patru tipuri arhitecturale, pe baza dimensiunilor și formei glandulare:

- Tipul arhitectural cu glande mici
- Tipul arhitectural cu glande mari
- Arhitectura cu glande fuzionate
- Arhitectura solidă

Această clasificare s-a bazat pe diagrama originală Gleason [1,2].

Prototipul diagnosticului diferențial pe baza arhitecturii glandulare, în funcție de scorul Gleason, a fost publicat de Srigley în 2004 și schema de lucru a acestuia a constituit baza pentru realizarea diagnosticului diferențial în prezentul studiu [3].

Datorită faptului că împărțirea pe tipuri arhitecturale din studiul lui Srigley a fost realizată în 2004, am adaptat schema de lucru la modificările ISUP ale scorului Gleason din 2005 [4].

Tabel XIII clasificarea adenocarcinoamelor de prostată după arhitectură pe baza scorului Gleason modificat ISUP 2005

Arhitectură adenocarcinom	Grad Gleason
Glande mici	1 2
Glande mari	3 cribriform și papilar 4 cribriform 5 (comedonecroză)
Glande fuzionate	4 (cu acini fuzionați) 4 (cu aspect hipernefroid sau ce celule clare)
Arhitectură solidă	5 (fără diferențiere glandulară, celule „în inel cu pecete”)

Pe baza cazuisticii leziunilor prostatice din cadrul Serviciului Clinic de Anatomie patologică Constanța, am elaborat următoarea schemă de diagnostic diferențial al adenocarcinoamelor cu leziunile care mimează adenocarcinomul de prostată, în funcție de arhitectura glandelor:

Tabel nr. XIV Leziuni benigne care mimează adenocarcinomul

Arhitectura glandelor de adenocarcinom	Leziuni pseudoneoplazice
Arhitectura reprezentată de glande mici	Glande Cowper
	Atrofie
	Hiperplazie de celule bazale

	Adenoză sclerozantă
	Hiperplazie adenomatoasă atipică
Arhitectura reprezentată de glande mari	Hiperplazia cribriformă cu celule clare
Arhitectura reprezentată de glande fuzione	Inflamația xantogranulomatoasă
Arhitectura solidă	Prostatită cronică nespecifică, care asociază artefacte
	Prostatită granulomatoasă nespecifică
	Pseudotumora inflamatorie

Metode morfologice și imunohistochimice de examinare a preparatelor

Cazurile studiate au fost evaluate din punct de vedere macroscopic, microscopic, imunohistochimic și morfometric.

Pentru realizarea acestui studiu au fost analizate speci­me­nele chirurgicale obținute prin rezecție transuretrală prostatică și prostatectomie. Piese­le chirurgicale au fost supuse mai întâi examenului macroscopic.

Ulterior, piesele au fost prelucrate prin etape succesive până la stadiul de preparat histopatologic.

După fixarea în soluție de formaldehidă 10% timp de 24 de ore, fragmentele de țesut au fost incluse în blocuri și deshidrate în soluție de acetonă pentru următoarele 24 de ore. Secțiunile, cu grosimea cuprinsă între 4 și 6 micrometri au fost întinse pe lame, iar pentru deparafinare au fost introduse în alcool metilic. Lamele astfel obținute au fost supuse colorării cu ajutorul coloranților Hematoxilin-Eozină și van Gieson. Procedul a fost finalizat cu clarificarea preparatului și montarea lamei.

Preparatele microscopice astfel obținute au fost examinate la un microscop Nikon E600.

Tehnicile de imunohistochimie

În vederea stabilirii diagnosticului de certitudine, am utilizat și tehnici de imunohistochimie – procedura En Vision (Dako) [5].

Anticorpii pe care i-am utilizat sunt următorii:

- Anticorpul monoclonal anti - Antigen specific prostatic (PSA), clona ER-PR8, Izotipul IgG1, Kappa; (DAKO);
- Anticorpul monoclonal anti – Citokeratină cu Greutate moleculară mare, clona 34βE12, Izotipul IgG1, Kappa; (DAKO);
- Anticorpul monoclonal anti – CD68, clona EBM11, Izotipul IgG1, Kappa; (DAKO);
- Anticorpul monoclonal anti – CD45 (Antigenul comun leucocitar), clona 2B11+PD7/26, Izotipul IgG1, Kappa+IgG1, Kappa; (DAKO);
- Anticorpul monoclonal anti – Ki-67, clona MIB-1, Izotipul IgG1, Kappa; (DAKO);
- Anticorpul monoclonal anti – SMA (actina mușchiului neted), clona 1A4, Izotipul IgG2a, Kappa [5,6], (DAKO);

Evaluarea calitativă a parametrilor arhitecturali

De asemenea, pentru realizarea diagnosticului diferențial al arhitecturii cu glande mici am evaluat comparativ o serie de parametri, care sunt sistematizați în tabelul următor:

Tabel nr. XVI Parametrii evaluați comparativ pe lotul cu arhitectură cu glande mici

	diametrul leziunii
--	--------------------

Parametri ce evaluează arhitectura leziunii	numărul de glande
	aspect lobulat
	pleomorfism glandular
	distanța interglandulară
	prezența unui pseudoduct central
Parametri glandulari	manșon periglandular
	contur intraluminal
Aspecte imunohistochimice	conținut intraluminal
	prezența celulelor bazale (34βE12)

În scopul diferențierii adenocarcinoamelor de prostată cu arhitectură solidă, cu glande mari și glande fuzionate, parametrii arhitecturali nu s-au dovedit a fi importanți, motiv pentru care aceștia nu au fost aplicați și determinați.

Studiu morfometric

Pentru o evaluare cât mai amănunțită a componentei epiteliale, am utilizat metoda morfometriei semiautomate. Măsurătorile au fost realizate cu ajutorul microscopului Nikon prevăzut cu cameră digitală de preluare a imaginii Nikon DN 100, cu rezoluție de 1280-1024 pixeli, conectată la calculatorul cu program de morfometrie Lucia Net Laboratory Imaging – Eclipse Net Software. Pentru fiecare caz în parte am măsurat 100 nuclei, câte 10 nuclei din 10 câmpuri diferite. Conturul nuclear a fost trasat la o magnificație de 400.

Anterior, softul a fost calibrat pentru obiectivul care a fost utilizat. Unitatea de măsură a fost μm . Au fost evaluați următorii parametri:

- aria nucleară AN (μm^2) și deviația standard dst AN ;
- perimetrul nuclear P (μm) și deviația standard dst P ;
- factorul de elongație E și deviația standard dst E (acesta reprezintă un factor ce reflectă forma nucleilor și care, pentru nucleii de formă rotundă are valoarea 1, iar pentru forma elipsoidală a nucleilor, valoarea sa crește).
- Deq – diametrul mediu
- diametrul maxim Dmax și deviația standard dst Dmax ;
- diametrul minim Dmin și deviația standard a diametrului minim dst Dmin.

Studiu statistic

Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu ajutorul Microsoft Office Excel 2007 și a software-ului de statistică medicală MedCalc for Windows, versiunea 12.2.1.0, trial.

Pentru fiecare valoare cantitativă a fost determinată valoarea medie și deviația standard. Pentru prelucrarea datelor am utilizat testele student (t-test) și pentru calcularea variabilelor dihotomice testul χ^2 . Rezultatele au fost considerate semnificative statistic la o valoare $p < 0,05$.

În vederea stabilirii unor corelații între parametrii morfometrici, am determinat coeficientul de corelație Pearson (r).

Evaluarea comparativă histopatologică și imunohistochimică a adenocarcinoamelor cu leziunile care mimează malignitatea

Evaluarea comparativă a leziunilor care includ glande mici

Rezultate și discuții pentru parametrii evaluați comparativ între adenocarcinoamele cu glande mici și hiperplazia adenomatoasă atipică

Hiperplazia adenomatoasă atipică este o leziune proliferativă, compusă din noduli circumscriși alcătuiți din glande mici, aglomerate și care simulează deseori adenocarcinomul cu glande mici (grad Gleason 1 sau 2). Adenocarcinomul de prostată de grad Gleason 1 este format din glande de talie mică-medie, cu aspect uniform și invazie stromală minimă. Adenocarcinomul de grad Gleason 2 se caracterizează prin margini infiltrative și o ușoară variabilitate a dimensiunii glandelor comparativ cu gradul 1 Gleason, conform gradării Gleason [7,8].

Un studiu de referință în realizarea acestei lucrări a fost cel realizat de Ahmed Midi în 2008 [9], care a realizat un studiu comparativ elaborat al caracteristicilor structurale în ambele entități. Obiectivul meu este să compar o parte din parametrii utilizați de acesta, coroborat cu studiul morfometric, cu scopul de a stabili parametrii de diferențiere.

Prin studierea cazuisticii patologiei prostatice în intervalul 2008-2011, HAA a avut o frecvență de 11,24%.

Valorile obținute în urma evaluării parametrilor arhitecturali, sunt sistematizate în următorul tabel:

Tabel nr. XXXIX Compararea parametrilor arhitecturali între HAA și ADK cu glande mici

Parametru	Criteriu de evaluare	Număr de cazuri HAA	Număr de cazuri ADK	Test	p
Diametrul focarului	-	2,14±0,52	3,34±2,34	t-test	p<0,05
Număr de glande	10-30	34	0	t-test	p<0,05
	30-50	24	56		
	>50	2	13		
Duct central	Prezent	45	0	χ ²	p<0,05
	Absent	15	69		
Aspect lobulat	Absent	10	60	χ ²	p<0,05
	Prezent	50	9		
Pleomorfism glandular	Absent	1	19	χ ²	p>0,05
	Ușor	20	23		

	Marcat	25	27		
Distanța interglandulară	Absentă	37	40	χ^2	p>0,05
	Minimă (1-3 celule)	23	29		
	Marcată (peste 3 celule)	0	0		
Manșon eozinofil periglandular	Prezent	0	0	χ^2	p>0,05
	Absent	60	69		

Rezultatele au fost semnificative statistic în privința dimensiunii medii a focarelor studiate ($p<0,05$). Am constatat că focarele de AAH sunt mai mici decât cele de ADK, la fel ca în studiul lui Ahmed Midi din 2008, însă rezultatele studiului său nu au fost semnificative statistic. Acest lucru se poate explica pe baza materialului de studiu, obținut în cazul meu prin rezecție transuretrală.

Aspectul lobulat a fost întâlnit în proporție de 83,33% la HAA și de 13,04% în cazul adenocarcinoamelor. Totuși, aspectul lobulat a fost întâlnit la 9 cazuri de adenocarcinom. Rezultatele au fost semnificative statistic.

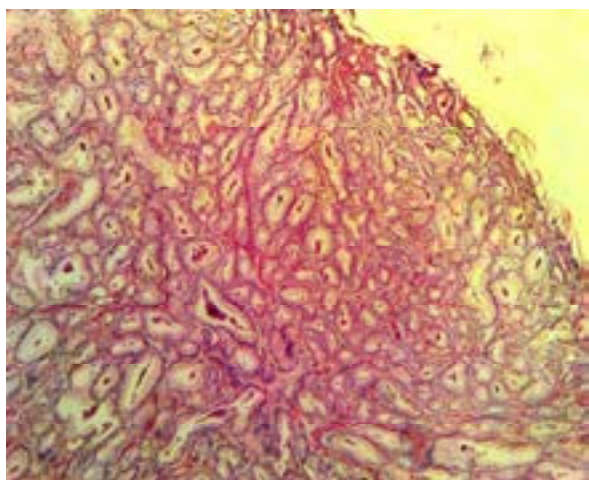


Fig. 144 Adenocarcinom – ușor pleomorfism glandular, H&Ex100, (original)

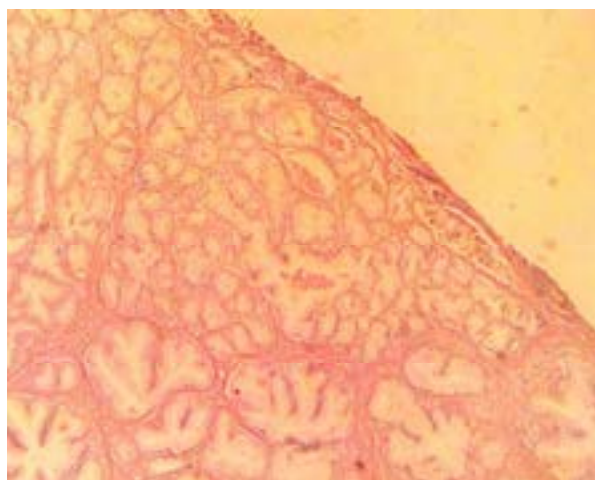


Fig. 133 Nodul circumscriș (aspect lobulat) de hiperplazie adenomatoasă atipică, H&Ex40, Serviciul Clinic de Anatomie patologică Constanța

Structura similară unui duct central a fost identificată la 75% din cazurile de HAA și a fost o trăsătură absentă în cazul adenocarcinoamelor. Rezultatele au fost semnificative statistic. Rezultatele sunt similare cu alte studii [10,11].

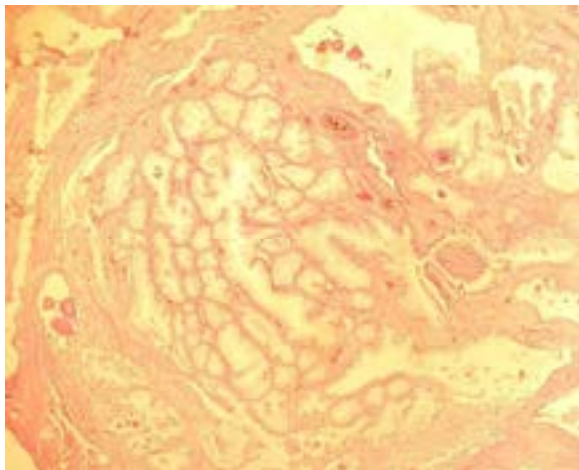


Fig. 138 Hiperplazie adenomatoasă atipică – prezența unui duct central și conținut absent intraglandular ;H&Ex100, (original)

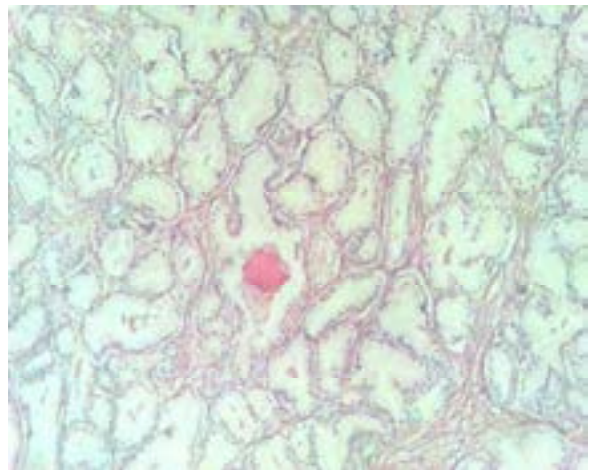


Fig. 136 Hiperplazie adenomatoasă atipică – prezența unui duct central și prezența cristaloizilor intraluminal; H&Ex100, Serviciul Clinic de Anatomie patologică Constanța

Am constatat că majoritatea cazurilor de HAA conțin în lumen corpi amilacei (75%), în timp ce cristaloizii predomină în lumenul adenocarcinoamelor (75,36%). Prezența corpurilor amilacei în leziunile benigne reprezintă probabil o consecință a congestiei și a stazei secretorii [12]. Aceștia se corelează cu simptomele de obstrucție urinară și vârsta pacienților.

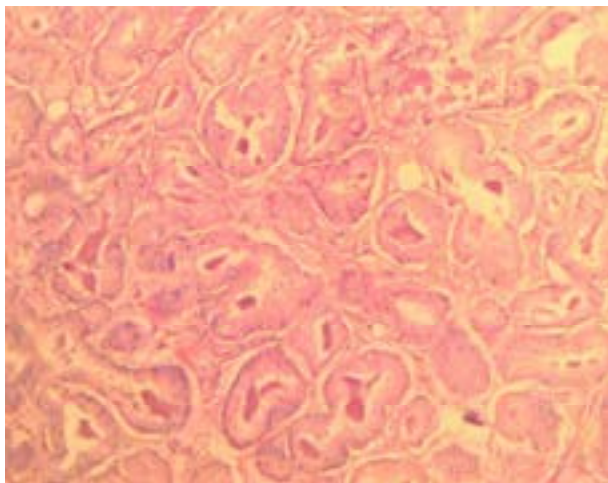


Fig. 143 Adenocarcinom grad Gleason 2 – prezența de cristaloizi și distanță interglandulară minimă, H&Ex100, (original)

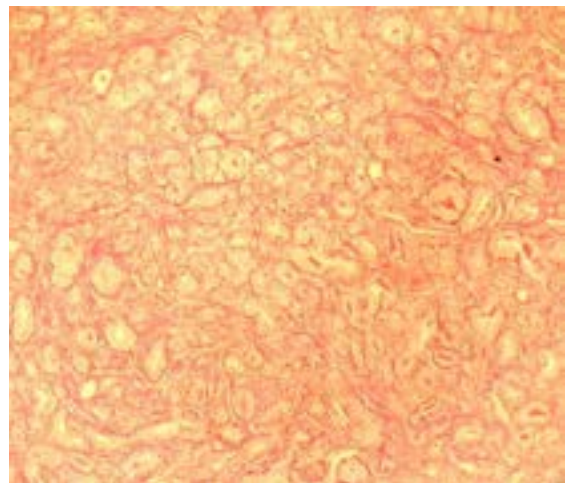


Fig. 148 Hiperplazie adenomatoasă atipică – noduli bine delimitați, pleomorfism ușor, H&Ex40, (original)

Celulele bazale au fost prezente discontinuu la nivelul întregului lot de HAA, în timp ce adenocarcinoamele au prezentat în proporție de 100% reacție negativă la 34βE12, la acest nivel celulele bazale fiind absente. Rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$).

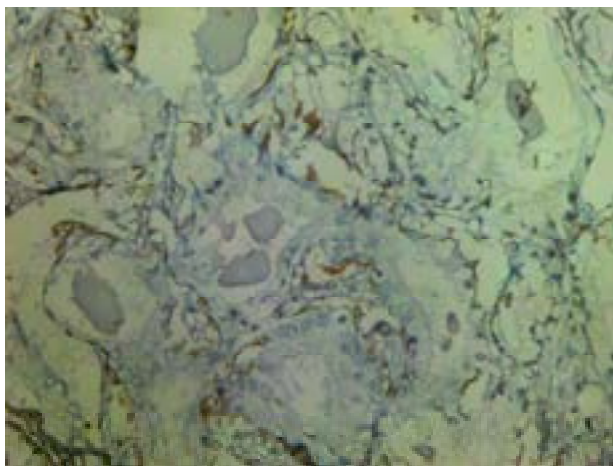


Fig. 149 Hiperplazie adenomatoasă atipică – imunomarcaj pozitiv discontinuu la 34βE12x200 (original)

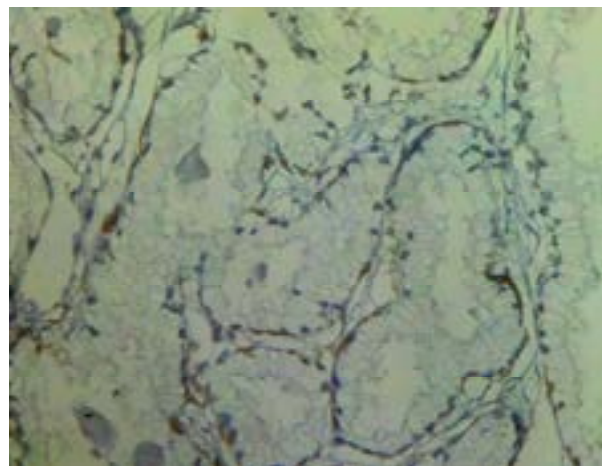


Fig. 150 Hiperplazie adenomatoasă atipică – imunomarcaj pozitiv discontinuu la 34βE12x200, (original)

Rezultate și discuții pentru parametrii evaluați comparativ între adenocarcinoamele cu glande mici și adenoza sclerozantă

Din totalul de 1823 de rezecții transuretrale prostatice efectuate în intervalul 2008-2011, adenoza sclerozantă a avut o frecvență de 1,81%.

Tabel XLII Frecvența adenozei sclerozante pe plan internațional

Studii de referință	An	Incidență
Bostwick DG, Cheng L	2008	2%
Grignon DJ et al	1992	2%
Sakamoto N	1991	1,9%

Diametrul focarelor de adenoza sclerozantă a avut o valoare medie de 2,27 mm, variind de la o valoare minimă de 1 mm până la maxim 2,5 mm. Rezultatele au fost semnificative statistic. Datele obținute sunt ușor mai scăzute comparativ cu cele din studiul lui Liang Cheng din 2010, unde valoarea medie a fost de 5 mm, și a variat între 1,5 și 18 mm [13].

Tabel nr. XLIV Compararea parametrilor arhitecturali între AS și ADK cu glande mici

Parametru	Criteriu de evaluare	Nr. cazuri ADK	Nr. cazuri AS	Test	p
Diametrul focarului	-	3,34±2,34	2,27±0,45	t-test	p<0,05
Număr de glande	10-30	0	18	t-test	p<0,05
	30-50	56	15		
	>50	13	0		

Aspect lobulat	Absent	60	13	χ^2	p<0,05
	Prezent	9	20		
Pseudoduct central	Absent	69	33	χ^2	p>0,05
	Prezent	0	1		
Pleomorfism glandular	Absent	19	3	χ^2	p>0,05
	Uşor	23	25		
	Marcata	27	5		
Distanţa interglandulară	Absentă	40	18	χ^2	p>0,05
	Minimă (1-3 celule)	29	13		
	Marcată (peste 3 celule)	0	2		
Halou (manşon) eozinofil periglandular	Prezent	0	25	χ^2	p<0,05
	Absent	69	8		

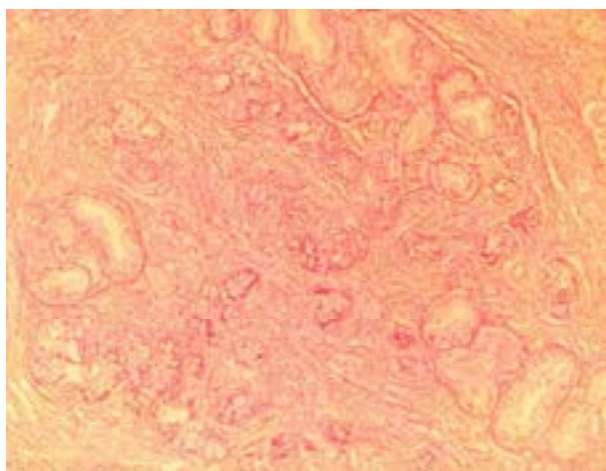


Fig. 153 Adenoză sclerozantă - aspect lobulat, H&Ex100, (original)

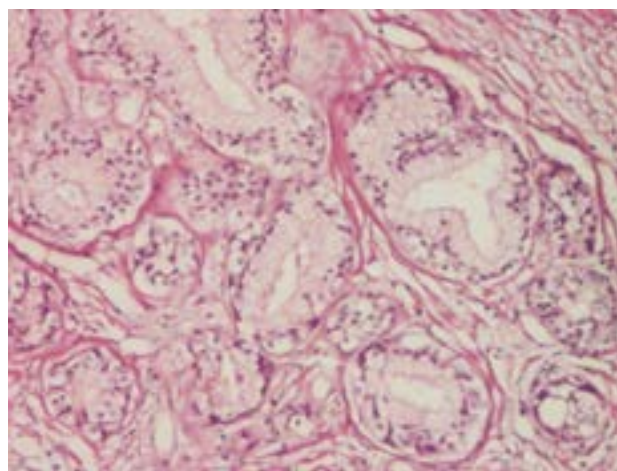


Fig. 160 Adenoză sclerozantă – pleomorfism glandular marcat şi halou eozinofil periglandular, H&Ex100, (original)

Aspectul lobulat a fost identificat în 60,6% din lotul de AS, comparativ cu 13,94% din adenocarcinoame. Rezultatele au fost semnificative statistic.

În ceea ce priveşte pleomorfismul glandular, rezultatele nu au fost semnificative statistic. O explicaţie a acestui rezultat se datorează faptului că în lotul de adenocarcinoame cu glande mici

sunt prezente și adenocarcinoame grad Gleason 2, care au un caracter mai lax și mai puțin uniform al glandelor, motiv pentru care forma glandelor nu este specifică.

Manșonul (haloul) eozinofil periglandular a fost identificat la 75,75% din cazurile de adenoză sclerozantă studiate și a fost absent la adenocarcinoame. Rezultatele au fost semnificative statistic.

În prezentul studiu, trei cazuri de AS au evidențiat o reacție pozitivă discontinuă a celuleor bazale la 34βE12, majoritatea (30 cazuri) prezentând un imunomarcaj continuu. Un număr de 30 de cazuri s-a pozitivat la SMA. Suzuki Y et al au constatat de asemenea diferențierea mioepitelială a celor trei cazuri studiate, celulele bazale fiind caracterizate prin pozitivare la SMA, S100 și PSA negativ la acest nivel [14].

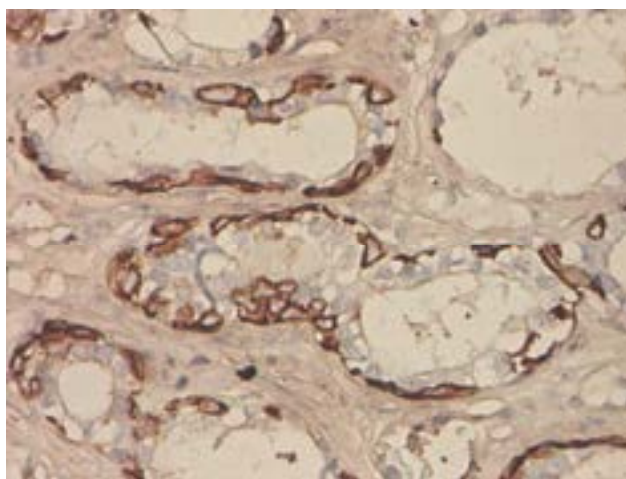


Fig. 165 Adenoză sclerozantă – SMA pozitiv, x200, (original)

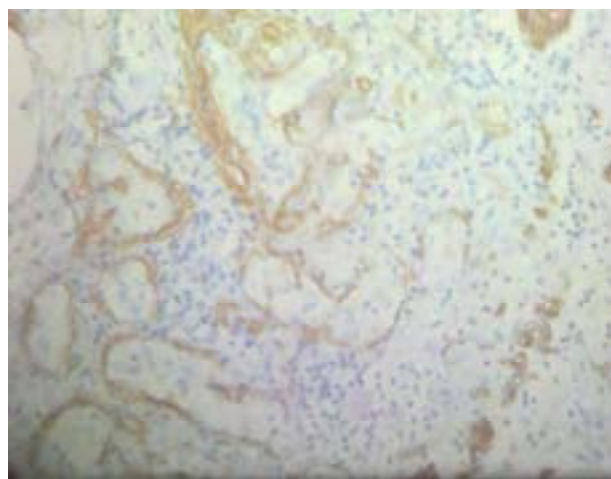


Fig. 167 Adenoză sclerozantă – SMA pozitiv, x200, (original)

Rezultate și discuții pentru parametrii evaluați comparativ între adenocarcinoamele cu glande mici și atrofie

În intervalul 2008-2011, s-a înregistrat un număr de 19 cazuri de atrofie prostatică, având o incidență de 1,04%. Valoarea obținută în studiul meu este mai scăzută comparativ cu cea constatată de alți autori, de 85% la necropsii [15] și 83,7% pe puncțiile biopsie [16]. Pe lotul studiat, leziunea a fost diagnosticată la pacienți cu vârste cuprinse între 56 și 87 de ani. Am constatat o asociere cu hiperplazia nodulară benignă (în 9 cazuri), conform literaturii de specialitate.

În ceea ce privește diametrul focarelor examinate comparativ, rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$). Acestea au măsurat în medie 2 mm, cu o deviație standard de 0,91.

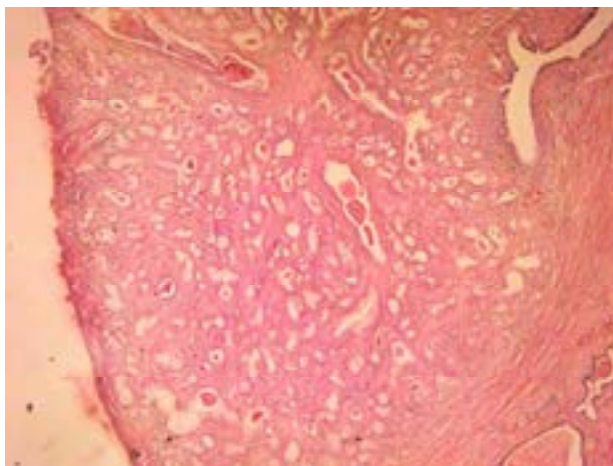


Fig. 172 Atrofie lobulară – aspect de duct central, H&Ex40, (original)

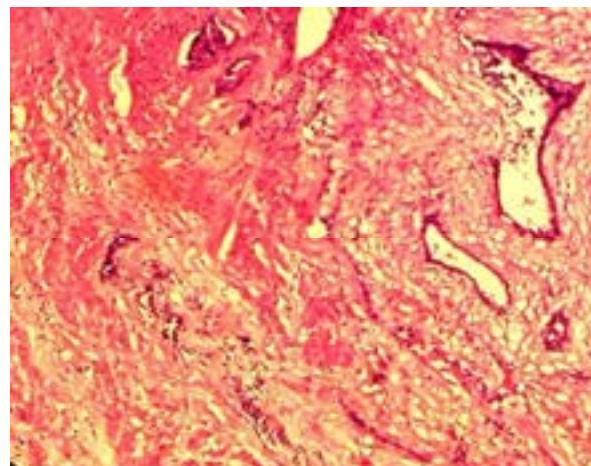


Fig. 176 Atrofie liniară – aspect bazofil al glandelor, H&Ex100, (original)

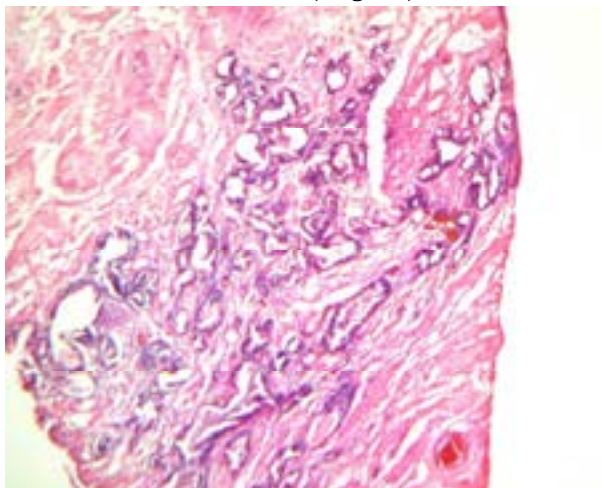


Fig. 179 Atrofie lobulară (hiperplazie post-atrofică) – distanță interglandulară minimă și marcată, H&Ex40, (original)

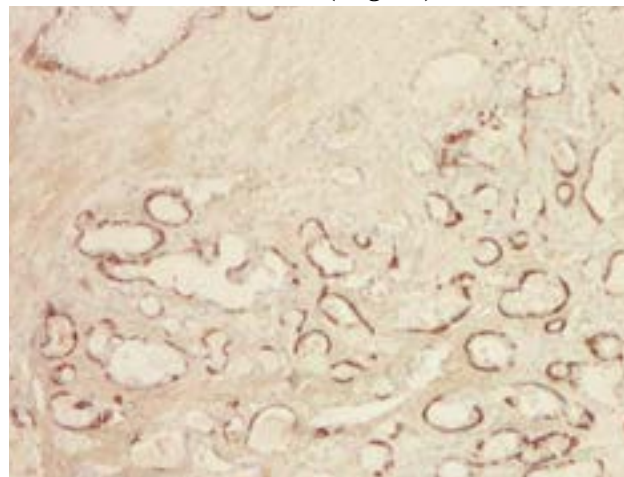


Fig. 189 Atrofie –34βE12 pozitiv discontinuu, x40, (original)

De asemenea, și evaluarea numărului de glande a fost semnificativă statistic pentru cele două categorii de leziuni. Acest rezultat s-a datorat numărului mai mare de cazuri de atrofie alcătuite din 10-30 de glande (84,21%), în timp ce numărul cazurilor cu 30-50 de glande este foarte scăzut (15,78%).

Am identificat un aspect lobulat al leziunii în 84,21% din cazurile de atrofie, în timp ce în 86,95% din adenocarcinoame a fost absent. Totuși, în 3 cazuri de atrofie acest aspect a fost absent. Acest lucru se poate datora faptului că lotul de cazuri de atrofie este format din multiple forme histopatologice: simplă (lobulară), chistică, liniară și sclerozantă, iar o parte din acestea nu se caracterizează prin aspect lobulat. Sunt situații când se pune problema unui diagnostic diferențial dintre atrofie și un adenocarcinom cu pattern atrofic.

În privința existenței unei structuri similare unui duct central, rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$).

În 36,84% din cazurile de atrofie au fost identificați corpi amilacei, în timp ce în 63,15% conținutul a fost absent.

Evaluarea celulelor bazale cu ajutorul citokeratinelor cu greutate moleculară mare (clona 34βE12) a revelat absența celulelor bazale în toate cazurile de adenocarcinom, în timp ce imunomarcajul a fost pozitiv continuu (78,95%), dar și discontinuu (21,05%) în cazurile de atrofie, fapt ce a subliniat integritatea stratului de celule.

Rezultate și discuții pentru parametrii evaluați comparativ între adenocarcinoamele cu glande mici și glandele Cowper

Glandele Cowper, cunoscute și sub denumirea de glande bulbouretrale, sunt structuri periuretrale pereche, de culoare galbenă, localizate la nivelul diafragmei uro-genitale, în vecinătatea apexului prostatic.

Glandele Cowper pot fi confundate cu un adenocarcinom bine diferențiat, datorită aspectului arhitectural, reprezentat de glande mici, aglomerate, dispuse „spate în spate”.

Tabel nr. LII Compararea parametrilor arhitecturali între glande Cowper și ADK cu glande mici

Parametru	Criteriu de evaluare	Nr. cazuri ADK	Nr. cazuri glande Cowper	Test	p
Diametrul focarului	-	3,34±2,34	1,6±0,46	t-test	p<0,05
Număr de glande	10-30	0	0	t-test	p<0,05
	30-50	56	5		
	>50	13	5		
Aspect lobulat	Absent	60	0	χ ²	p<0,05
	Prezent	9	10		
Pseudoduct central	Absent	69	3	χ ²	p<0,05
	Prezent	0	7		
Pleomorfism glandular	Absent	19	3	χ ²	p>0,05
	Ușor	23	3		
	Marcant	27	4		
Distanța interglandulară	Absentă	40	5	χ ²	p>0,05
	Minimă (1-3 celule)	29	4		
	Marcată (peste 3 celule)	0	1		

	3 celule)				
Manșon eozinofil periglandular	Prezent	0	0	χ^2	p>0,05
	Absent	69	10		

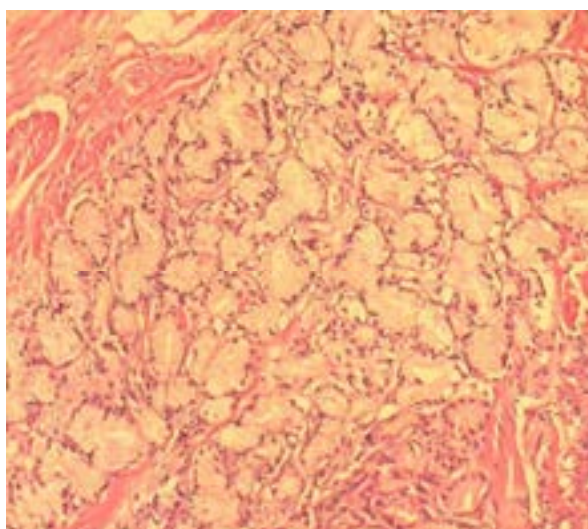


Fig. 194 Glande Cowper – ușor pleomorfism glandular, H&Ex200, (original)

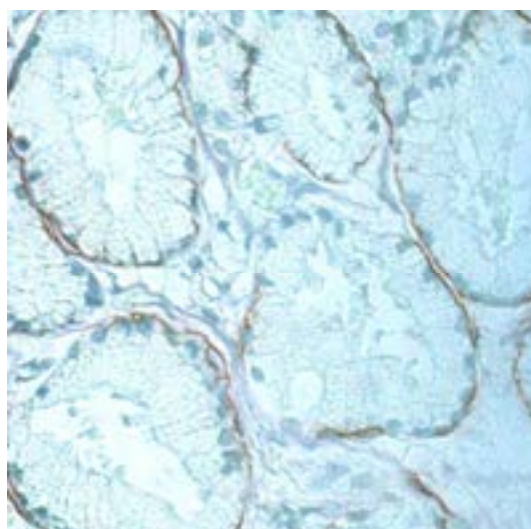


Fig.195 Glande Cowper – prezența celulelor bazale 34βE12 x200, (original)

În ceea ce privește existența unei structuri similare unui duct central, rezultatele au fost semnificative statistic ($p<0,05$).

Am identificat corpi amilacei în 20% din cazurile de glande Cowper, comparativ cu 2,89% din adenocarcinoame. Cristaloizii au fost prezenți preponderent în adenocarcinoame (75,36%), iar în glandele Cowper au fost absenți. Rezultatele au fost semnificative statistic ($p<0,05$).

Celulele bazale au fost prezente în mod continuu la nivelul glandelor Cowper, fapt evidențiat prin imunomarcajul pozitiv în toate cazurile studiate. Cazurile studiate au fost negative la PSA, aspect similar altor studii [17,18,19].

Rezultate și discuții pentru parametrii evaluați comparativ între adenocarcinoamele cu glande mici și hiperplazia de celule bazale

Hiperplazia de celule bazale a fost asociată cu hiperplazia benignă de prostată în proporție de 57,14% (12 cazuri). Această asociere este în concordanță cu datele din literatura de specialitate, conform cărora leziunea este diagnosticată ca o parte componentă a hiperplaziei nodulare.

HCB poate fi completă sau incompletă.

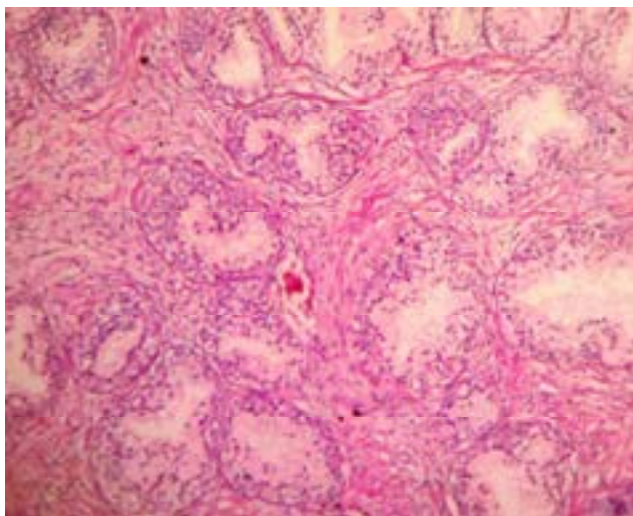


Fig. 198 Hiperplazie de celule bazale incompletă, aspect nodular H&Ex100, (original)

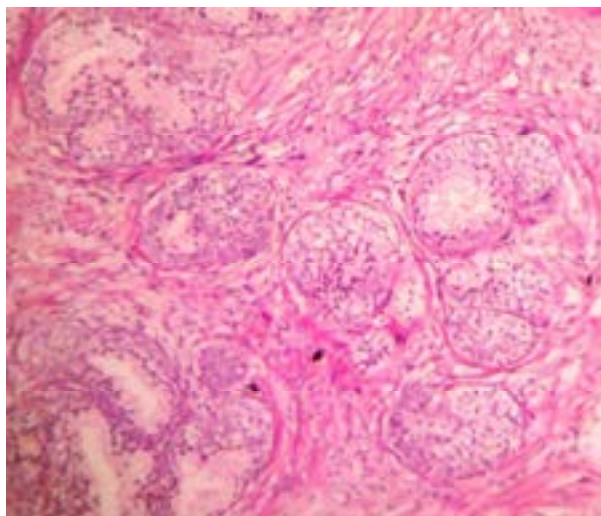


Fig. 199 Hiperplazie de celule bazale completă și incompletă, H&Ex100, (original)

De cele mai multe ori, forma incompletă de hiperplazie de celule bazale poate fi confundată cu un adenocarcinom, datorită aspectului microacinar și proliferării minime a stratului de celule bazale.

Spre deosebire de toate celelalte leziuni care mimează adenocarcinomul, am identificat că majoritatea focarelor (95,23%), erau compuse din mai puțin de 10 glande, iar un singur caz a fost reprezentat de 10-30 de glande. Nu am identificat cazuri de HCB formate din mai mult de 30 de glande. Rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$).

Aspectul lobulat a fost identificat în 80,95% din cazurile de HCB, în timp ce în 86,95% din adenocarcinoame a fost absent. Rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$).

Din punct de vedere imunohistochimic, toate cele 21 de cazuri de HCB au prezentat imunomarcaj pozitiv continuu la nivelul celulelor bazale pentru 34 β E12.

Rezultate și discuții pentru cazul de carcinom bazaloid de prostată

O altă leziune extrem de rară care pune probleme de diagnostic diferențial a fost reprezentată de carcinomul bazaloid de prostată. În perioada cuprinsă între 2008-2011, am identificat un singur caz, înregistrându-se o frecvență de 0,05%. La examenul microscopic, s-a vizualizat o proliferare neoplazică reprezentată de cuiburi de celule bazaloide, cu aspect bazofil, de formă rotund-ovalară. Nucleii prezintă talie mare și atipii.

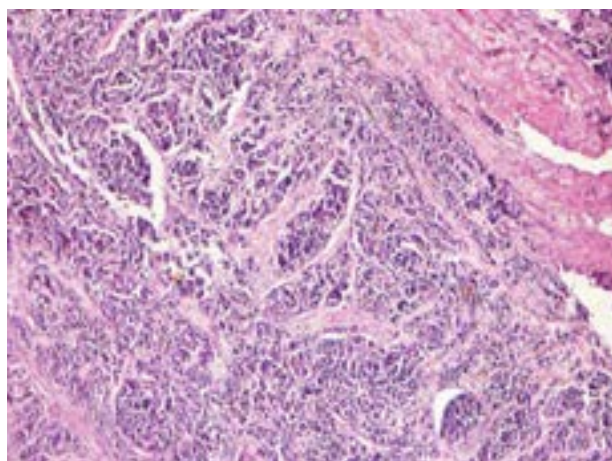


Fig.207 Carcinom bazaloid, H&Ex100, (original)

Tehnicile de imunohistochimie au evidențiat o intensă pozitivare la Ki67 comparativ cu HCB tipică și atipică.

Evaluarea comparativă a leziunilor care includ glande mari

Leziunea care mimează cel mai frecvent adenocarcinoamele cu glandă mare (grad Gleason 3, 4 cribriforme și 5 cu comedonecroză) este hiperplazia cribriformă cu celule clare (HCCC). Cele 4 cazuri de HCCC au avut arhitectură nodulară, fiind compuse din 3-6 glande de aspect papilar-cribriform. Nucleii s-au caracterizat printr-o formă rotund-ovalară, fără mitoze, prezentând fenomenul de maturare caracteristic. Lumenul acestor leziuni nu a prezentat un conținut specific, cu excepția unui caz care a conținut rari corpi amilacei. Această trăsătură nu a fost în concordanță cu datele din literatură de specialitate, în care lumenul poate conține cristaloizi, mucină, glicogen. În plus, toate aceste cazuri au fost asociate cu hiperplazia nodulară benignă de prostată.

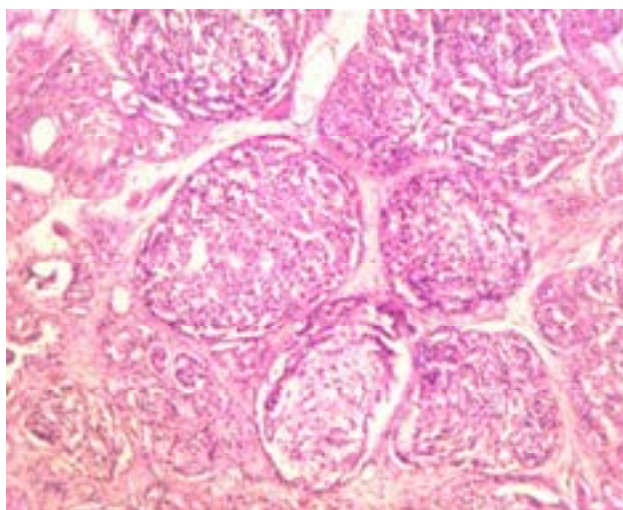


Fig. 212 Adenocarcinom cribriform, grad Gleason 3 – H&Ex40, (original)

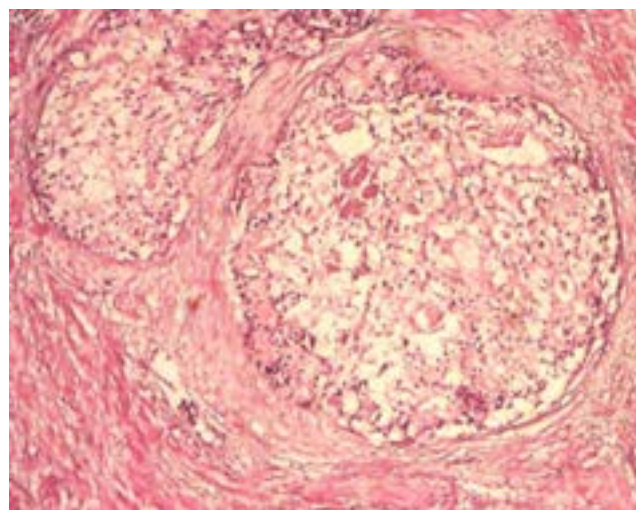


Fig. 211 Hiperplazie cribriformă cu celule clare – aspect circumscriș, rari corpi amilacei intraluminal, H&Ex40, (original)

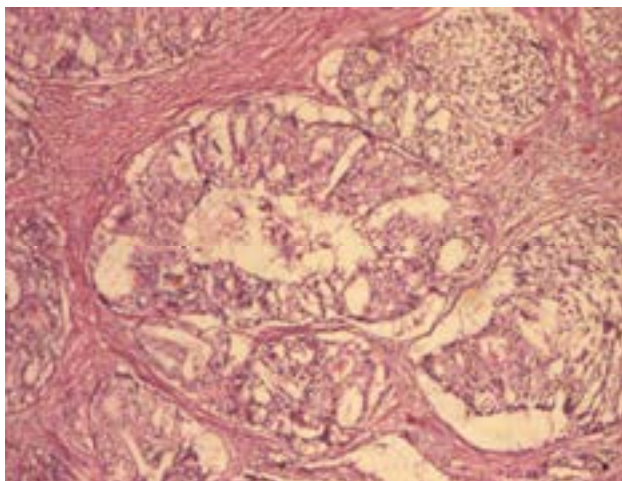


Fig. 215 Adenocarcinom cu comedonecroză, grad Gleason 5, H&Ex100, (original)

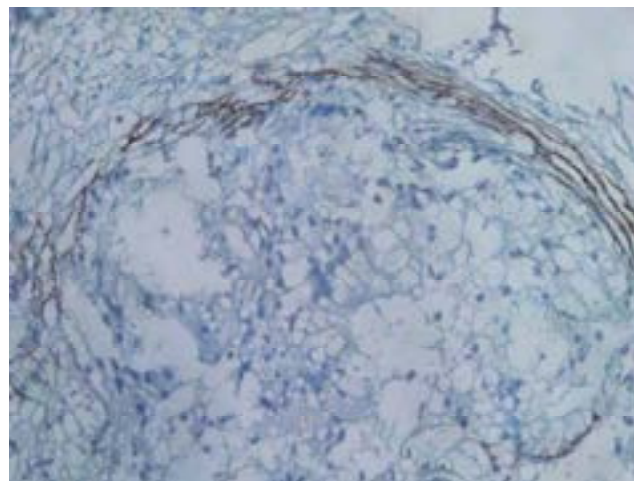


Fig. 221 Hiperplazie cribriformă cu celule clare, prezența celulelor bazale, 34βE12x200, (original)

Aplicarea anticorpilor monoclonali a evidențiat imunomarcaj pozitiv continuu (două cazuri) și discontinuu (două cazuri) la 34βE12 în HCCC și negativ în adenocarcinoame.

Evaluarea comparativă a leziunilor cu glande fuzionate

Acest tip arhitectural este întâlnit în adenocarcinoamele cu glande fuzionate (grad Gleason 4) și inflamația xantogranulomatoasă. Inflamația xantogranulomatoasă reprezintă un proces inflamator mai puțin frecvent al prostatei, care poate mima, atât clinic cât și histopatologic un adenocarcinom cu grad Gleason 4. Colecțiile de macrofage spumoase pot crea probleme de diagnostic diferențial cu varianta denumită de Gleason „hipernefroidă” (datorită asemănării cu carcinomul cu celule clare renal) de adenocarcinom, clasificată anterior 4B.

În intervalul 2008-2011 au fost identificate șapte cazuri de inflamație xantogranulomatoasă prostatică.

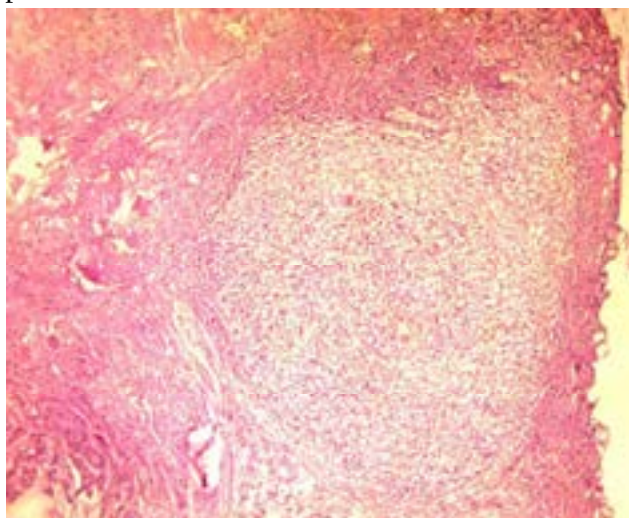


Fig. 225 Adenocarcinom grad Gleason 4 aspect de glande fuzionate, H&Ex40 (original)

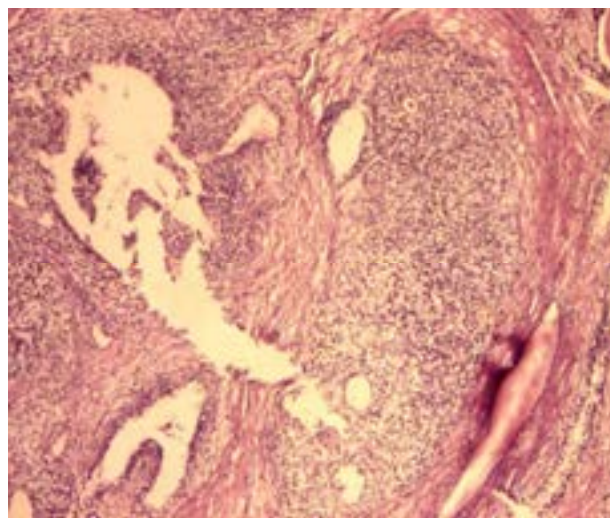


Fig.227 Inflamație xantogranulomatoasă în jurul unor ducte rupte, H&Ex40 (original)

Problemele de diagnostic diferențial derivă și din faptul că unele adenocarcinoame nu prezintă modificări nucleare tipice de malignitate sau se caracterizează prin nuclei mici hipercromi, fără nucleoli proeminenți.

Aplicarea anticorpilor anti CD68 a evidențiat imunomarcaj pozitiv la nivelul macrofagelor spumoase. În cazul adenocarcinoamelor Gleason 4, reacția a fost negativă. PSA-ul a fost pozitiv la nivelul celulelor epiteliale prostatice și negativ la nivelul colecțiilor nodulare de histiocite.

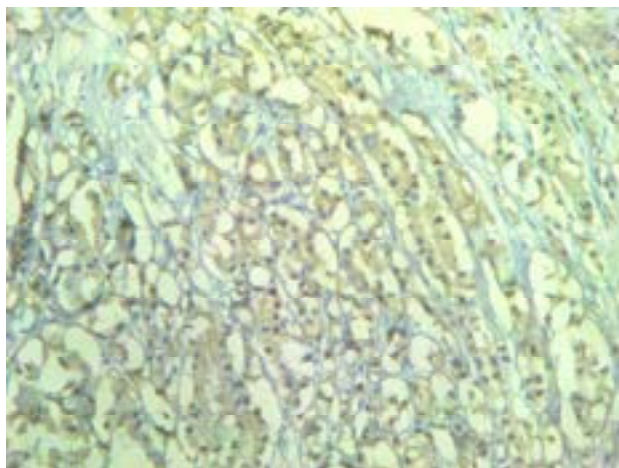


Fig. 235 Adenocarcinom grad Gleason 4, PSA pozitiv, x100 (original)

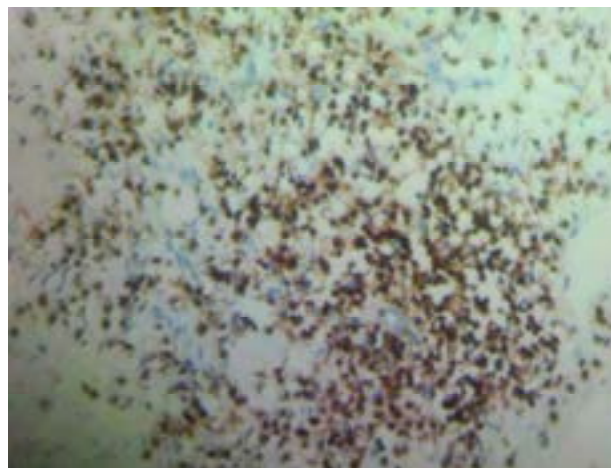


Fig. 233 Inflamație xantogranulomatoasă, CD 68 pozitiv, x200 (original)

Evaluarea comparativă a leziunilor cu arhitectură solidă

Evaluarea comparativă a adenocarcinoamelor solide și a inflamațiilor granulomatoase nespecifice de prostată

În această categorie se încadrează adenocarcinoamele cu grad Gleason 5, cu aspect de celule dispuse izolat sau în insule sau cordoane solide. Leziunile care simulează acest tip architectural sunt leziunile inflamatorii.

În intervalul 2008-2011 au fost diagnosticate 7 cazuri de inflamație granulomatoasă nespecifică, înregistrând o frecvență de 0,38%. Rezultatele sunt relativ similare cu cele publicate în studiul lui Stillwell, care a constatat o frecvență de 0,5% [20].

Microscopic, adiacent leziunilor asociate, am remarcat prezența unor colecții nodulare sau difuze de macrofage, limfocite, plasmocite sau celule epitelioide și rareori celule gigante nespecifice.

În vederea diferențierii adenocarcinomului de o prostatită granulomatoasă nespecifică am utilizat markeri epiteliali prostatice (PSA) și limfohistiocitari CD68 (pentru evidențierea histiocitelor).

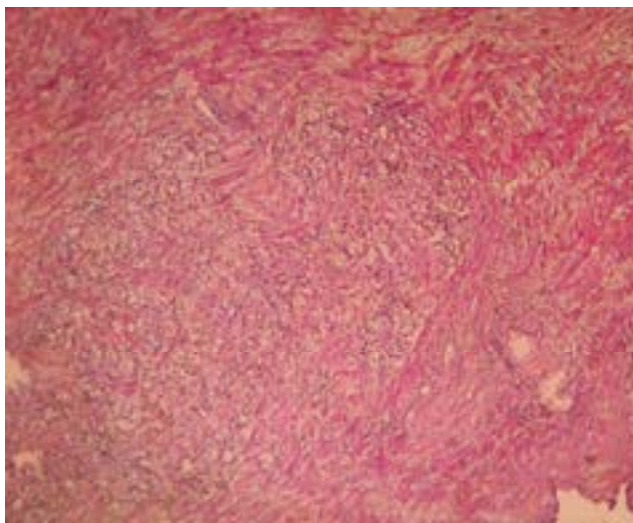


Fig. 239 Inflamație granulomatoasă nespecifică, H&E x40, (original)



Fig. 244 Inflamație granulomatoasă nespecifică, CD 68 pozitiv, x100, (original)

Evaluarea comparativă a adenocarcinoamelor solide și a inflamațiilor cronice nespecifice de prostată

Lotul de studiu a fost compus din 42 de cazuri de inflamații cronice nespecifice, cu o frecvență de 2,3%. PSA-ul a avut valori cuprinse între 4 și 27 ng/ml.

Pe preparatele examinate microscopic, am constatat prezența unui infiltrat inflamator cu dispoziție nodulară sau difuză, cu dispoziție fie periglandulară, fie la nivelul stromei, de intensitate variabilă. Acest infiltrat a fost compus din limfocite și plasmocite.

Inflamațiile cronice nespecifice au simulat un adenocarcinom nediferențiat, mai ales în situațiile când au asociat artefacte cauzate de procesul de fixare sau prelucrare a piesei, când s-au asociat modificărilor atrofile și au fost de intensitate crescută.

În cazurile dificile, tehnicile de imunohistochimie prin utilizarea atât a markerilor epiteliali prostatici (PSA – pozitiv în adenocarcinoame) dar și leucocitari (CD45 – pozitiv în inflamații) au stabilit diagnosticul de certitudine.

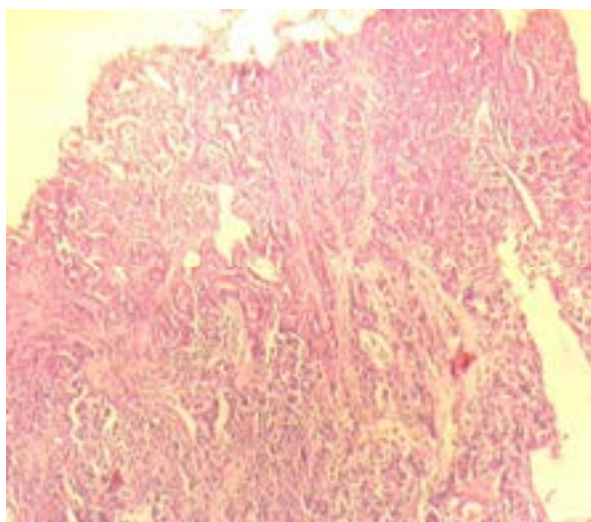


Fig. 249 Adenocarcinom grad Gleason 5, H&Ex100, (original)

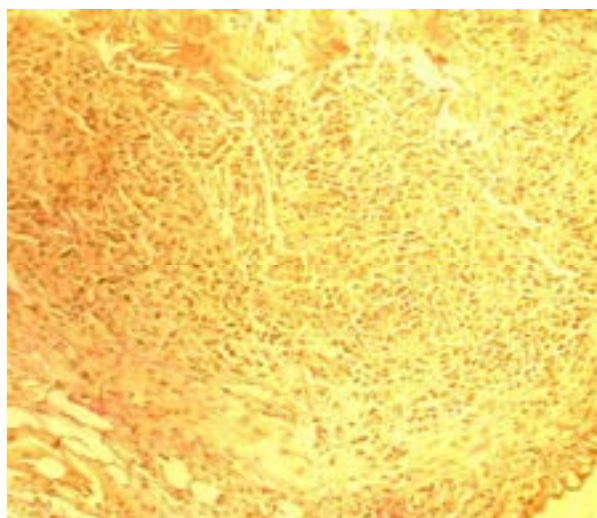


Fig.251 Inflamație cronică nespecifică ce simulează un adenocarcinom solid, van Giesonx100, (original)

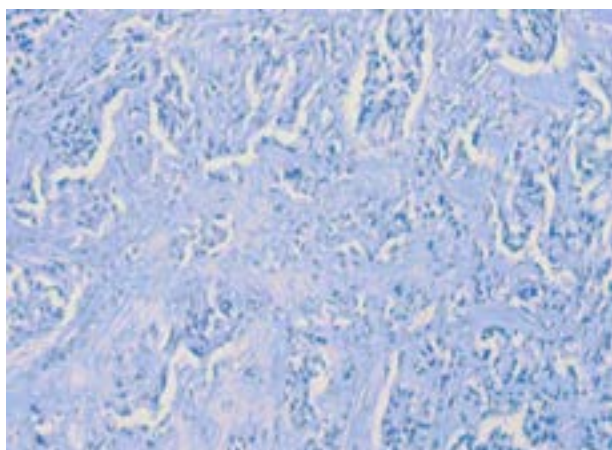


Fig. 255 Inflamație cronică nespecifică cu retracții artefactuale, PSA negativ, x40, (original)

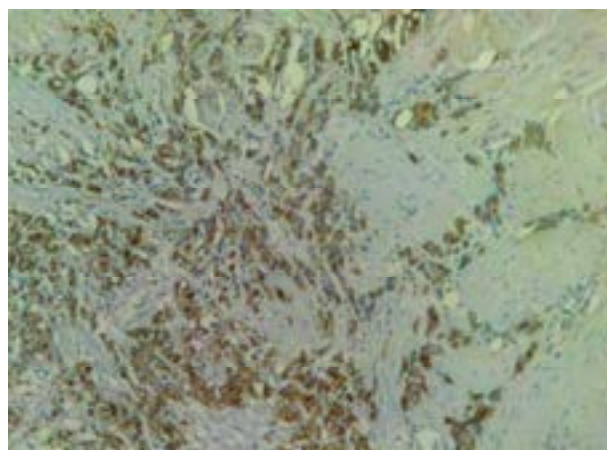


Fig. 256 Adenocarcinom grad Gleason 5, PSA pozitiv, x40, (original)

Evaluarea cazului de pseudotumoră inflamatorie a prostatei

Prin studierea cazuisticii între anii 2008-2011, am identificat un singur caz diagnosticat cu pseudotumoră inflamatorie (tumoră inflamatorie miofibroblastică). Histopatologic, leziunea a fost reprezentată de o proliferare de celule fuziforme într-o stromă laxă, cu multiple vase mici, cu aspect similar țesutului de granulație. În cuprinsul proliferării, am identificat un infiltrat inflamator cronic de intensitate moderat crescută.

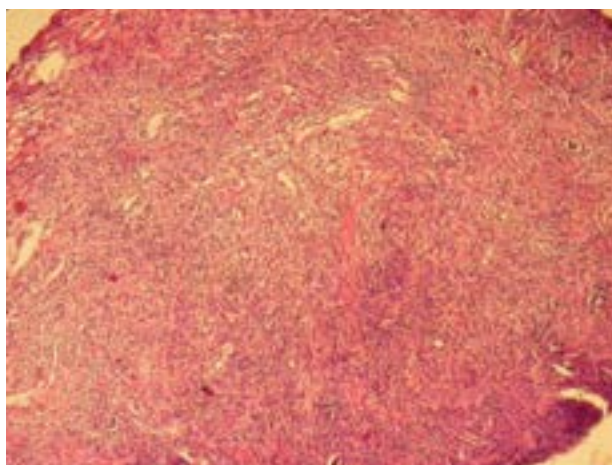


Fig. 259 Pseudotumoră inflamatorie, aspect fuziform al stromei, H&E x40, (original)



Fig. 261 Pseudotumoră inflamatorie pozitivă la Vimentină, x100 (original)

X. Evaluarea morfometrică a adenocarcinoamelor și a leziunilor care mimează malignitatea

Numărul studiilor morfometrice a diferitelor componente structurale ale prostatei umane este redus la nivel internațional. Morfometria nucleară reprezintă o metodă laborioasă destinată în special cercetării și, deși are rol în evaluarea progresiei procesului neoplazic, nu se cunoaște pe deplin utilitatea clinică. În acest sens, încă nu există un consens în ceea ce privește valorile standard, de referință în leziunile prostatice, motiv pentru care este considerată o arie importantă de cercetare.

X.1. Evaluarea morfometrică a lotului martor

Pentru evaluarea modificărilor nucleare a componentei epiteliale prostatice, am utilizat tehnica morfometriei semiautomate. Lotul martor a fost reprezentat de 30 de cazuri diagnosticate cu hiperplazie benignă de prostată.

Tabel nr. LXIV Valorile morfometrice nucleare pe lotul martor

Valori nucleare	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	35,83	6,75	7,55	4,81	1,1	20,22
Valoare maximă	56,64	8,63	11,67	8,24	1,78	27,84
Valoare medie	49,38	7,91	9,32	6,74	1,32	24,02
Deviație standard	5,7	0,47	0,87	0,81	0,16	1,71

Deși nu am măsurat nucleii țesutului prostatic normal, acest aspect sugerează că acțiunea stimulului hormonal în cazul hiperplaziei benigne are ca rezultat hiperplazia glandelor, neînsoțită de modificări citonucleare. Această hiperplazie are ca rezultat hipertrofia organului. Studiile sunt controversate în ceea ce privește elementele histologice cu rol direct în hiperplazia prostatei. Principalele teorii se referă fie la componenta epitelială, conform studiilor lui Price 1990 și Eri 2000 [21,22], fie la componenta stromală, după Barstch 1979 și Chagas 2002 [23,24], aceasta din urmă fiind acceptată cu predilecție. Valorile medii ale ariei nucleilor de pe studiul martor sunt

relativ apropiate de rezultatele obținute de Wang și colaboratorii în 1992 pe țesutul prostatic normal, ale căror valori medii au fost de $54.2 \pm 3,1 \mu\text{m}$ [25].

Calcularea **coeficientul de corelație Pearson** (MedCalc versiunea 12.2.1.0, trial) între parametrii morfometrici evidențiază faptul că există o corelație puternică între: AN și P ($r=0,8560$, $p<0,0001$), AN și Deq ($r=0,9994$, $p<0,0001$), AN și Dmax ($r=0,5882$, $p=0,0006$), AN și Dmin ($r=0,6498$, $p=0,0001$). Singurul parametru care nu se corelează cu aria nucleară este factorul de elongație E, care prezintă un tip de corelație slab negativă ($r= -0,2364$), dar nesemnificativă statistic ($p=0,2364$).

X.2. Evaluarea morfometrică a arhitecturii reprezentate de glande mici

- **Evaluarea morfometrică a adenocarcinoamelor cu glandă mică**

În urma măsurătorilor efectuate, am obținut următoarele valori ale parametrilor nucleari:

Tabel nr. LXV Valorile morfometrice ale nucleilor în adenocarcinoamele cu glandă mică

Nuclei lot ADK cu glandă mică	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	49,88	7,97	8,24	6,71	1,06	24,27
Valoare maximă	138,48	13,23	15,31	11,54	1,57	41,6
Valoare medie	70,46	9,38	10,98	8,16	1,38	28,97
Deviație standard	16,85	1,06	1,34	0,98	0,12	3,33

În adenocarcinoamele prostatice cu glande mici, nucleii au variat de la dimensiuni corespunzătoare leziunilor benigne până la cei hiperchromi și măriți de volum.

Tabel nr. LXVI Comparatie între parametrii morfometrici determinați pe lotul martor și adenocarcinoamele cu glande mici

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	Lot martor	ADK cu glandă mică	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	49,38	70,46	$p=0,0001$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	7,91	9,38	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	9,32	10,98	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul minim (μm)	6,74	8,16	$p<0,0001$
Valoare medie elongație	1,32	1,38	$p=0,0379$
Valoare medie perimetru (μm)	24,02	28,97	$p<0,0001$

Morfometria nucleară este utilă în diferențierea adenocarcinoamelor de hiperplazia benignă de prostată, rezultat similar cu cel observat în studiul lui Taboga et al. în 2003 [26].

Încă nu există un consens în ceea ce privește valorile standard pentru parametrii nucleari evaluați în leziunile prostatice. Variabilitatea datelor publicate se poate explica prin faptul că prostata este un organ heterogen din punct de vedere histologic, iar studiile au comparat regiuni diferite, cu particularități morfologice distincte [27].

În urma determinării corelațiilor între parametrii evaluați în adenocarcinoamele cu glandă mică, am constatat că există o corelație puternică, cu excepția elongației ($r=0,09370$, $p=0,4438$). Rezultatele mele sunt similare cu cele constatate de Wang din 1992.

Evaluarea morfometrică a cazurilor de hiperplazie adenomatoasă atipică (HAA)

A fost evaluat un număr de 60 de cazuri de HAA. În urma măsurătorilor efectuate la nivelul nucleilor celulelor epiteliale, am obținut valorile care sunt rezumate în tabelul:

Tabel nr. LXVII Valorile morfometrice ale nucleilor celulelor epiteliale în HAA

Nuclei lot HAA	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	38,19	6,97	7,55	6,18	1,22	21,6
Valoare maximă	85,34	10,42	11,67	8,93	1,31	31,46
Valoare medie	58,11	8,55	10,14	7,3	1,37	26,31
Deviație standard	9,99	0,71	1,06	0,65	0,11	2,31

Calcularea **coeficientului de corelație Pearson**, a pus în evidență o corelație puternică între AN și P ($r=0,9784$, $p<0,0001$), AN și Deq ($r=0,9978$, $p<0,0001$), AN și Dmax ($r=0,8772$, $p<0,0001$), AN și Dmin ($r=0,8586$, $p<0,0001$). Între aria nucleară și elongație nu au fost stabilite corelații ($r=0,2390$, $p=0,0659$).

Tabel nr. LXVIII Comparatie între parametrii morfometrici nucleari ai lotului martor/HAA

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	Lot martor	HAA	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	49,38	58,11	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	7,91	8,55	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	9,32	10,14	$p=0,0004$
Valoare medie diametrul minim (μm)	6,74	7,3	$p=0,0007$
Valoare medie elongație	1,32	1,37	$p=0,0551$
Valoare medie perimetru (μm)	24,02	26,31	$p<0,0001$

Prin compararea parametrilor nucleari între lotul de cazuri de HAA cu cel martor, rezultatele au fost semnificative statistic în cazul ariei nucleare, diametrului mediu, minim și maxim ($p<0,05$), cu excepția elongației ($p > 0,05$).

Tabel nr. LXIX Comparatie între parametrii morfometrici nucleari ai adenocarcinoamelor cu glande mici/HAA

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	HAA	ADK cu glandă mică	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	58,11	70,46	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	8,55	9,38	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	10,14	10,98	$p=0,0002$
Valoare medie diametrul minim (μm)	7,3	8,16	$p<0,0001$
Valoare medie elongație	1,37	1,38	$p=0,7731$
Valoare medie perimetru (μm)	26,31	28,97	$p<0,0001$

Între cazurile de HAA și lotul de ADK cu glande mici rezultatele au fost semnificative statistic în cazul ariei nucleare, diametrului mediu, minim și maxim ($p<0,05$), cu excepția elongației ($p > 0,05$).

Caracteristicile morfometrice ale HAA sunt intermediare între cele obținute în ADK și lotul martor reprezentat de HBP, fapt care indică un posibil potențial preneoplazic.

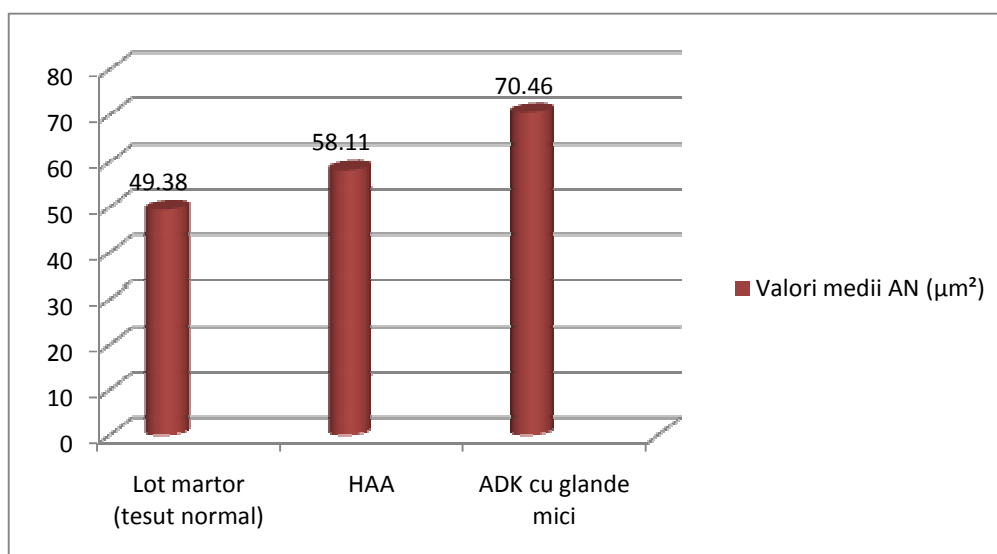


Fig. Nr. 269 Reprezentarea comparativă a ariilor nucleare în adenocarcinoamele cu glande mici, HAA și hiperplazia benignă de prostată

Evaluarea morfometrică a cazurilor de adenoză sclerozantă

Prin evaluarea nucleilor celulelor epiteliale a componentei glandulare din cele 33 cazuri de adenoză sclerozantă, am obținut valori pe care le-am sistematizat în tabelul:

Tabel nr. LXX Valorile morfometrice ale nucleilor celulelor epiteliale în AS

Nuclei lot AS	AN (μm²)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	32,14	6,4	7,61	5,7	1,33	18,97
Valoare maximă	69,5	8,79	10,14	7,61	1,31	26,8
Valoare medie	48,39	7,78	9,06	6,81	1,31	23,83
Deviație standard	9,23	0,71	0,94	0,7	0,11	2,38

Calcularea **coeficientului de corelație Pearson**, a pus în evidență o corelație puternică între AN și P ($r=0,9383$, $p<0,0001$), AN și Deq ($r=0,9848$, $p<0,0001$), AN și Dmax ($r=0,8489$, $p<0,0001$), AN și Dmin ($r=0,7375$, $p<0,0001$). Singurul factor care nu s-a corelat cu aria nucleară a fost elangația ($r=0,07236$, $p=0,6890$).

Tabel nr. LXXI Comparatie parametri nucleari între cazurile de adenoză sclerozantă/lot martor

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	Lot martor	AS	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm²)	49,38	48,39	p=0,6145
Valoare medie diametrul mediu (μm)	7,91	7,78	p=0,4229

Valoare medie diametrul maxim (μm)	9,32	9,06	p=0,2593
Valoare medie diametrul minim (μm)	6,74	6,81	p=0,7223
Valoare medie elongație	1,32	1,31	p=0,8467
Valoare medie perimetru (μm)	24,02	23,83	p=0,7084

În urma aplicării t-test, am constatat că între parametrii nucleari din adenoză sclerozantă și lotul martor, diferențele nu sunt semnificative statistic. Astfel, parametrii din adenoză sclerozantă prezintă valori similare celor din hiperplazia benignă de prostată. Între parametrii nucleari din adenoză sclerozantă și adenocarcinomul cu glande mici, diferențele sunt semnificative statistic ($p < 0,05$).

Evaluarea morfometrică a cazurilor de atrofie prostatică

Au fost efectuate măsurători morfometrice nucleare pe un lot de 19 cazuri de atrofie.

Tabel nr. LXXIII Valorile morfometrice ale nucleilor celulelor epiteliale în atrofia prostatică

Nuclei atrofie	lot	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă		43,38	7,43	8,24	5,26	1,2	23,19
Valoare maximă		65,54	9,09	13,05	8,16	1,69	29,13
Valoare medie		54,02	8,25	10,26	6,82	1,41	25,84
Deviație standard		6,42	0,48	1,21	0,6	0,13	1,74

Calcularea coeficientului de corelație Pearson între parametrii ce descriu atrofia prostatică, a pus în evidență o corelație puternică, cu excepția elangației ($r = -0,04802$ $p = 0,8452$).

Tabel nr. LXXIV Comparatie valori parametri nucleari între cazurile de adenocarcinom cu glandă mică/atrofie

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	ADK cu glandă mică	Atrofie	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	70,46	54,02	p=0,0001
Valoare medie diametrul mediu (μm)	9,38	8,25	p<0,0001
Valoare medie diametrul maxim (μm)	10,98	10,26	p=0,0384
Valoare medie diametrul minim (μm)	8,16	6,82	p<0,0001
Valoare medie elongație	1,38	1,41	p=0,2965
Valoare medie perimetru (μm)	28,97	25,84	p=0,0002

Rezultatele au fost semnificative statistic în cazul ariei nucleare, perimetrului, diametrului mediu, minim și maxim ($p < 0,05$). Acestea nu au fost semnificative în cazul elongației ($p > 0,05$). Între parametrii nucleari din atrofie și lotul martor, diferențele sunt semnificative statistic ($p < 0,05$), cu excepția diametrului minim. Am constatat faptul că valorile parametrilor din atrofie sunt mai mari comparativ cu cele din hiperplazia benignă.

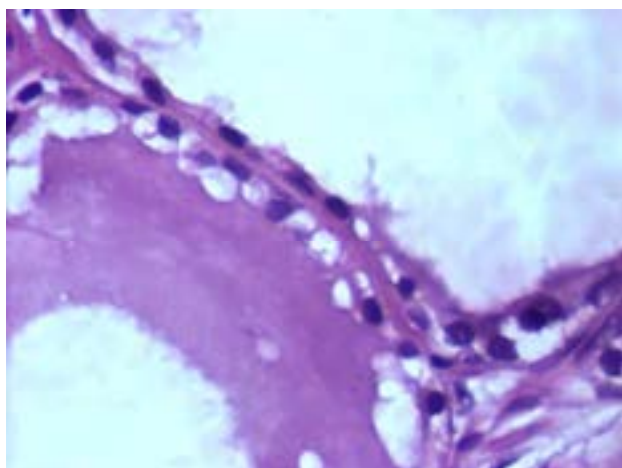


Fig. 273 Aspectul nucleilor în atrofia chistică, H&Ex400, (original)

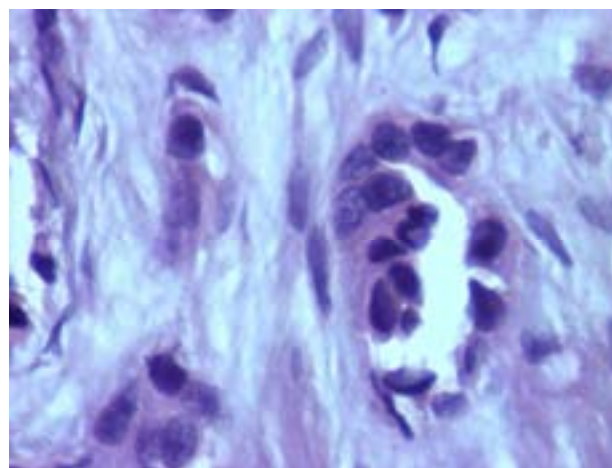


Fig. 275 Nuclei de talie mare, hipercromi în adenocarcinomul atrofic, H&Ex400, (original)

Evaluarea morfometrică a glandelor Cowper

Am evaluat un număr de 10 cazuri de glande Cowper, pe care le-am identificat la nivelul țesutului prostatic adiacent modificărilor de hiperplazie benignă de prostată.

Valorile constatate sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Tabel nr. LXXVI Valorile medii ale parametrilor nucleilor celulelor epiteliale din glandele Cowper

Nuclei lot HCB	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	49,51	7,94	8,93	6,87	1,18	23,83
Valoare maximă	63,08	8,94	10,51	8,32	1,5	27,53
Valoare medie	56,28	8,45	9,88	7,44	1,33	26,02
Deviație standard	4,36	0,34	0,58	0,4	0,12	1,19

Calcularea coeficientului de corelație Pearson între parametrii ce descriu glandele Cowper, a pus în evidență o corelație puternică, cu excepția Dmin ($r=0,1993$, $p=0,5809$) și a elongației ($r=0,4626$, $p=0,1782$).

Aplicarea testului student (t-test) între parametrii nucleari din glandele Cowper și adenocarcinoamele cu glande mici, a relevat că diferențele sunt semnificative statistic ($p<0,05$), cu excepția elongației. Între parametrii nucleari din glandele Cowper și lotul martor, diferențele sunt semnificative statistic ($p<0,05$), cu excepția elongației.

Evaluarea morfometrică a cazurilor de hiperplazie de celule bazale

În vederea calculării parametrilor nucleari morfometrici, a fost evaluat un număr de 21 de cazuri de HCB. Au fost măsurați nucleii celulelor atât în cazurile de hiperplazie completă cât și incompletă de celule bazale. Datele obținute au fost sistematizate în tabelul:

Tabel nr. LXXIX Valorile morfometrice ale nucleilor din HCB

Nuclei lot HCB	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P(μm)
Valoare minimă	48,57	7,86	9,61	5,49	1,07	24,68
Valoare maximă	98,07	9,53	12,44	9,57	1,88	36,15
Valoare medie	74,48	9,67	11,59	8,24	1,43	30,23

Deviație standard	14,57	0,96	1,21	1,25	0,24	3,01
-------------------	-------	------	------	------	------	------

Determinarea coeficientului de corelație Pearson, a pus în evidență o corelație puternică între toți parametrii evaluați: AN și P ($r=0,9853$, $p<0,0001$), AN și Deq ($r=0,7728$, $p<0,0001$), AN și Dmax ($r=0,7543$, $p=0,0001$), AN și Dmin ($r=0,7946$, $p<0,0001$), AN cu elongația ($r=0,9785$, $p<0,0001$).

Prin evaluarea comparativă a valorilor medii ale parametrilor nucleari între lotul martor și HCB am observat că rezultatele sunt semnificative statistic ($p<0,05$).

Tabel nr. LXXXI Compararea parametrilor nucleari între hiperplazia de celule bazale și adenocarcinomul cu glandă mică

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	ADK cu glandă mică	HCB	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	70,46	74,48	$p=0,3266$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	9,38	9,67	$p=0,2736$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	10,98	11,59	$p=0,0647$
Valoare medie diametrul minim (μm)	8,16	8,24	$p=0,7743$
Valoare medie elongație	1,38	1,43	$p=0,2382$
Valoare medie perimetru (μm)	28,97	30,23	$p=0,1254$

Între loturile de HCB și adenocarcinoamele cu glandă mică, nu am identificat diferențe semnificative statistic ($p>0,05$).

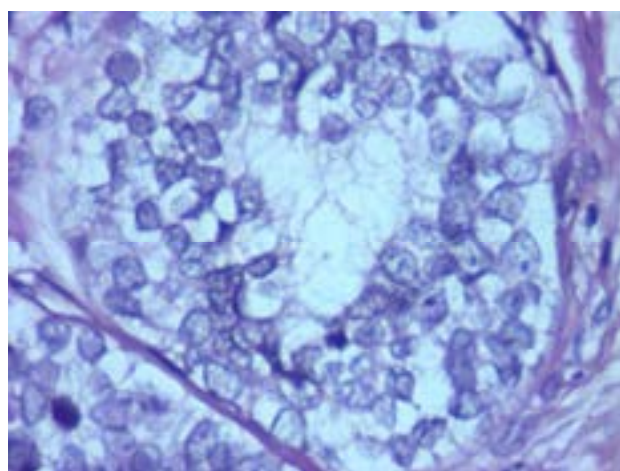


Fig. 278 Aspectul nucleilor în HCB incompletă, H&Ex400, (original)

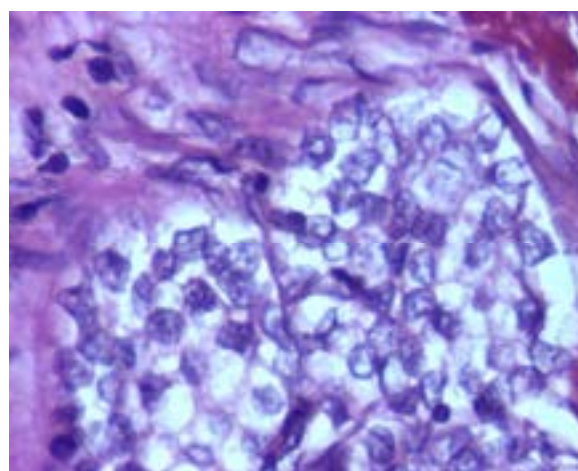


Fig. 279 Aspectul nucleilor în HCB forma completă, H&Ex400, (original)

Valorile măsurătorilor mele diferă de cele obținute de Montironi et al în 2005, care au evidențiat că aria nucleară crește de la $27,95 \mu m^2$ în cazul hiperplaziei de celule bazale comune, până la $38,61 \mu m^2$ pentru HCB florid, atingând valoarea maximă de $53,52 \mu m^2$ pentru carcinomul bazaloid [28].

Evaluarea morfometrică a cazului de carcinom bazaloid de prostată

În urma studierii cazuisticii tumorilor de prostată din cadrul Serviciului Clinic de Anatomie patologică în intervalul 2008-2011, am identificat un singur caz de carcinom bazaloid. Acesta reprezintă o variantă rară de carcinom prostatic.

Tabel nr. LXXXII Valorile morfometrice ale nucleilor celulelor bazale în cazul de carcinom bazaloid de prostată

Nuclei carcinom bazaloid	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare medie	97,41	11,09	13,27	9,45	1,41	34,71

În cazul carcinomului bazaloid, aria nucleară nu se corelează cu ceilalți parametri ($p > 0,05$). Parametrii nucleari din carcinomul bazaloid se caracterizează prin valori mai mari ale parametrilor comparativ cu hiperplazia de celule bazale și adenocarcinomul cu glande mici.

X.3.Evaluarea morfometrică a arhitecturii reprezentată de glande mari

- **Evaluarea morfometrică a adenocarcinoamelor cu glande mari**

În adenocarcinoamele cu glande mari, nucleii s-au caracterizat prin valori minime, maxime și medii ale parametrilor conform tabelului de mai jos:

Tabel LXXXIII Valorile parametrilor nucleari în adenocarcinoamelor cu glande mari

Nuclei lot ADK cu glandă mare	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	78,93	9,98	11,19	8,24	1,1	30,58
Valoare maximă	187,76	13,31	17,51	9,93	1,76	47,86
Valoare medie	130,66	12,77	15,31	10,9	1,4	40,31
Deviație standard	27,97	1,4	2,13	2,32	0,16	4,76

Variația limitelor maximă și minimă ale ariei nucleare demonstrează pleomorfismul nuclear marcat. Rezultatele sunt în conformitate cu cele ale lui Choi din 1999, care a constatat că nucleii sunt mai neregulați și mai mari odată cu creșterea gradului de malignitate, bazat pe scorul Gleason [29].

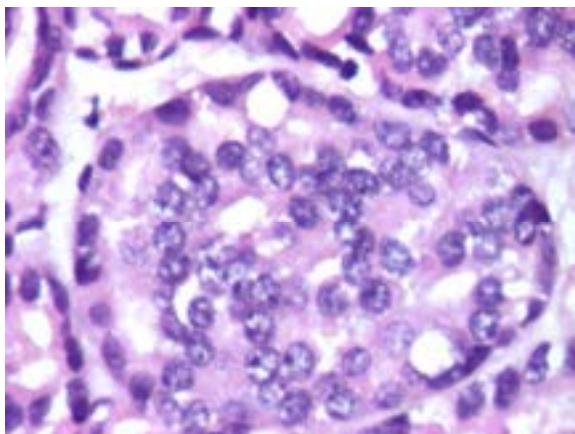


Fig. 283 Nuclei de talie mare, cu nucleoli vizibili în adenocarcinomul cribriform, H&Ex400, (original)

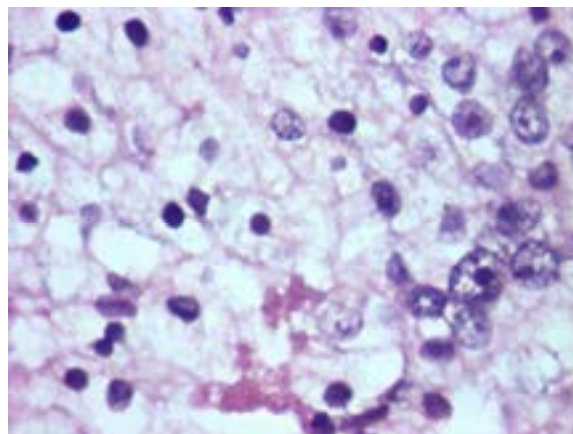


Fig. 284 Aspectul nucleilor în adenocarcinom tip comedo H&Ex400, (original)

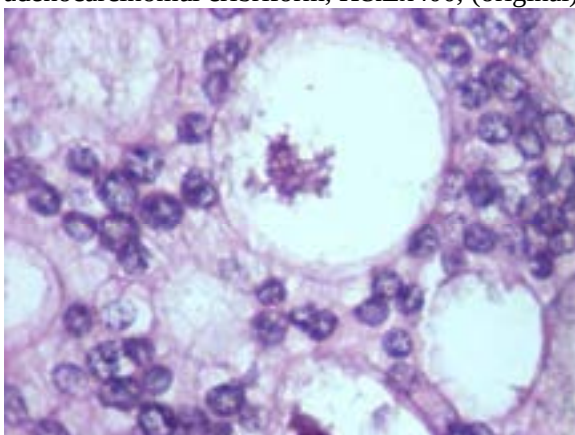


Fig. 285 Nucleoli vizibili în adenocarcinomul cribriform, H&Ex400, (original)

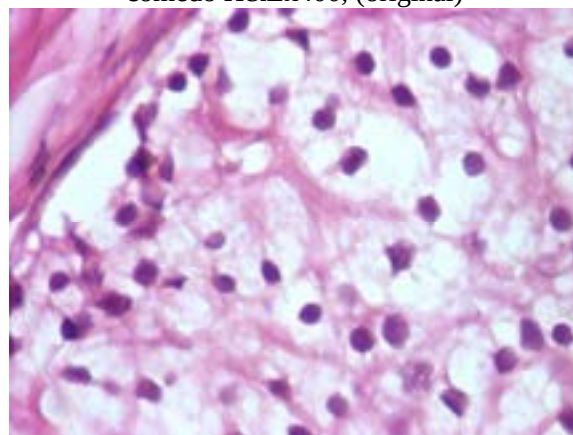


Fig. 286 Nuclei de talie mică în hiperplazia cribriformă cu celule clare, H&Ex400, (original)

În urma determinării **coeficientului de corelație Pearson** între parametrii evaluați în adenocarcinoamele cu glandă mare, am constatat că există o corelație puternică între: AN și P ($r=0,9431$, $p<0,0001$), AN și Deq ($r=0,9970$, $p<0,0001$), AN și Dmax ($r=0,7640$, $p<0,0005$). Aria nucleară nu se corelează cu elongația ($r= -0,1649$, $p=0,3158$) precum și cu Dmin ($r= -0,001712$, $p=0,9917$).

De asemenea, valorile parametrilor sunt mai mari comparativ cu cele obținute în evaluarea adenocarcinoamelor cu glande mici. Aceasta se poate explica prin faptul că augmentarea taliei glandulare antrenează și creșterea dimensiunii nucleilor.

Evaluarea morfometrică a cazurilor de hiperplazie cribriformă cu celule clare

În hiperplazia cribriformă cu celule clare, nucleii s-au caracterizat prin valori minime, maxime și medii ale parametrilor nuclear conform tabelului de mai jos:

Tabel LXXXV Valorile parametrilor nucleari în hiperplazia cribriformă cu celule clare

Nuclei lot	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	55,58	9	9,44	7,47	1,22	25,43
Valoare maximă	76,86	9,88	1,52	8,73	1,35	30,33
Valoare medie	71,48	9,46	10,8	8,51	1,27	28,94

Deviație standard	5,26	0,42	0,59	0,25	0,04	1,43
--------------------------	------	------	------	------	------	------

În urma determinării corelațiilor între parametrii nucleari evaluați în HCCC am constatat că există o corelație puternică, cu excepția diametrului minim.

Tabel LXXXVI Diferențele parametrilor nucleari între adenocarcinoamele cu glande mari și hiperplazia cribriformă cu celule clare

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	ADK glande mari	HCCC	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	130,66	71,48	p=0,0001
Valoare medie diametrul mediu (μm)	12,77	9,46	p<0,0001
Valoare medie diametrul maxim (μm)	15,31	10,8	p=0,0002
Valoare medie diametrul minim (μm)	10,9	8,51	p=0,0035
Valoare medie elongație	1,4	1,27	p=0,1226
Valoare medie perimetru (μm)	40,31	28,94	p<0,0001

Între parametrii nucleari dintre cazurile de HCCC și adenocarcinoamele cu glande mari, diferențele sunt semnificative statistic (p<0,05), cu excepția elongației. Între parametrii nucleari din HCCC și lotul martor, diferențele sunt semnificative statistic (p<0,05), cu excepția elongației.

X.4. Evaluarea morfometrică a arhitecturii reprezentate de glande fuzionate

- **Evaluarea morfometrică a adenocarcinoamelor cu glande fuzionate**

Adenocarcinoamele cu glande fuzionate s-au caracterizat prin următoarele valori ale parametrilor nucleari, determinate prin tehnica morfometriei semiautomate:

Tabel nr. LXXXVIII Valorile parametrilor nucleari în adenocarcinoamele cu glande fuzionate

Nuclei lot	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	40,01	7,13	8,49	5,74	1,14	22,05
Valoare maximă	111,75	11,93	13,48	9,42	1,6	35,54
Valoare medie	66,82	9,1	10,91	7,79	1,38	28,58
Deviație standard	18,73	1,27	1,7	1,46	0,1	4,22

Am constatat că valoarea ariei nucleare este mai mică decât cea obținută în adenocarcinoamele cu glandă mică și în adenocarcinoamele cu glande mari. Acest rezultat diferă față de datele din literatura de specialitate (Choi, 1999).

În urma determinării corelațiilor între parametrii evaluați în adenocarcinoamele cu glande fuzionate, am constatat că există o corelație puternică între: AN cu P (r=0,92 p<0,0001), AN cu Deq (r=0,997 p<0,0001), AN cu Dmax (r=0,8827 p<0,0001), AN cu Dmin (r=0,8441 p<0,0001). Singurul parametru care nu se corelează cu aria nucleară este elongația (r=0,03081 p=0,8649).

Evaluarea morfometrică a inflamațiilor xantogranulomatoase

Inflamațiile xantogranulomatoase s-au caracterizat prin următoarele valori ale parametrilor nucleari:

Tabel nr. XC Evaluarea parametrilor nuclear în inflamațiile xantogranulomatoase

Valori nucleare	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	36,91	6,83	7,65	5,73	1,18	20,34
Valoare maximă	58,81	8,65	10,19	7,55	1,43	26,91
Valoare medie	47,34	7,72	8,77	6,93	1,27	23,57
Deviație standard	8,52	0,71	0,83	0,7	0,09	2,39

În urma calculării indicelui de corelație Pearson între parametrii evaluați în inflamațiile xantogranulomatoase, am constatat că există o corelație puternică între: AN cu P ($r=0,991$ $p<0,0001$), AN cu Deq ($r=0,9994$ $p<0,0001$), AN cu Dmax ($r=0,9649$ $p=0,0004$), AN cu Dmin ($r=0,8982$ $p=0,006$). Elongația nu se corelează cu aria nucleară ($r= -0,06339$ $p=0,8926$).

Tabel nr. XCI Diferențele dintre lotul de adenocarcinoame fuzionate și inflamațiile xantogranulomatoase

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	ADK cu glande fuzionate	Inflamație xantogranulomatoasă	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	66,82	47,34	$p=0,0111$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	9,1	7,72	$p=0,0086$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	10,91	8,77	$p=0,0026$
Valoare medie diametrul minim (μm)	7,79	6,93	$p=0,13$
Valoare medie elongație	1,38	1,27	$p=0,0188$
Valoare medie perimetru (μm)	28,58	23,57	$p=0,0045$

Prin aplicarea t-test între adenocarcinoamele cu glande fuzionate și lotul de inflamație xantogranulomatoasă, am constatat că între parametrii evaluați diferențele sunt semnificative statistic.

De asemenea, testul student a evidențiat că între lotul de inflamație xantogranulomatoasă și cel martor diferențele nu sunt semnificative statistic, valorile parametrilor obținute fiind destul de apropiate.

X.5. Evaluarea morfometrică a arhitecturii solide

- **Evaluarea morfometrică adenocarcinoamelor solide**

Adenocarcinoamele solide au prezentat următoarele valori ale parametrilor nucleari:

Tabel nr. Parametrii morfometrici nucleari în adenocarcinoamele solide

Nuclei lot	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	58,97	8,61	10,25	6,18	1,07	26,34
Valoare maximă	105,62	11,6	9,58	8,24	1,92	38,81
Valoare medie	72,45	9,55	11,43	8,14	1,43	29,91
Deviație standard	9,97	0,65	1,27	1,09	0,15	2,48

Am constatat că valorile parametrilor din adenocarcinomul solid sunt relativ similare cu cele obținute în adenocarcinomul cu glande mici. Rezultatele sunt diferite de cele obținute în literatura de specialitate [21].

În urma determinării corelațiilor între parametrii evaluați în adenocarcinoamele cu aspect solid, am constatat că există o corelație puternică între: AN cu P ($r = 0,9547$ $p < 0,0001$), AN cu Deq ($r = 0,9973$ $p < 0,0001$), AN cu Dmax ($r = 0,7536$ $p < 0,0001$), AN cu Dmin ($r = 0,4776$ $p = 0,0076$). Elongația nu se corelează cu aria nucleară ($r = 0,2147$ $p = 0,2545$).

Evaluarea morfometrică a cazurilor de inflamații cronice nespecifice

Au fost obținute următoarele valori ale parametrilor nucleari:

Tabel XCV Parametrii morfometrici nucleari în inflamații cronice nespecifice

Nuclei lot	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	21,13	5,19	5,3	4,12	1,1	15,18
Valoare maximă	39,15	7,06	8,83	6,47	1,63	21,49
Valoare medie	31,26	6,29	7,24	5,42	1,31	18,85
Deviație standard	4,18	0,42	0,79	0,47	0,12	1,57

În urma determinării corelațiilor între parametrii evaluați în inflamațiile cronice nespecifice, am constatat că există o corelație puternică între: AN cu P ($r = 0,8943$ $p < 0,0001$), AN cu Deq ($r = 0,9991$ $p < 0,0001$), AN cu Dmax ($r = 0,7906$ $p < 0,0001$), AN cu Dmin ($r = 0,6903$ $p < 0,0001$). Elongația nu se corelează cu aria nucleară ($r = 0,1737$ $p = 0,2713$).

Tabel XCVI Compararea valorilor medii ale parametrilor între adenocarcinomul solid și inflamațiile cronice nespecifice

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	ADK solid	Inflamații cronice nespecifice	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	72,45	31,26	$p < 0,0001$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	9,55	6,29	$p < 0,0001$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	11,43	7,24	$p < 0,0001$
Valoare medie diametrul minim (μm)	8,14	5,42	$p < 0,0001$
Valoare medie elongație	1,43	1,31	$p = 0,0003$
Valoare medie perimetru (μm)	29,91	18,85	$p < 0,0001$

Prin aplicarea t-test, am constatat că între parametrii nucleari ce aparțin celor două loturi (adenocarcinoame solide și inflamații cronice nespecifice) diferențele sunt semnificative statistic ($p < 0,05$). Astfel, morfometria nucleară și-a dovedit utilitatea în diferențierea acestor leziuni.

Tabel XCVII Compararea valorilor medii ale parametrilor între inflamațiile cronice nespecifice și lotul martor

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	Lot martor	ICN	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	49,38	31,26	$p < 0,0001$

Valoare medie diametrul mediu (μm)	7,91	6,29	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	9,32	7,24	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul minim (μm)	6,74	5,42	$p<0,0001$
Valoare medie elongație	1,32	1,31	$p=0,8435$
Valoare medie perimetru (μm)	24,02	18,85	$p<0,0001$

Diferențele dintre parametrii nucleari ce caracterizează inflamațiile nespecifice și lotul martor sunt semnificative statistic, cu excepția elongație ($p>0,05$).

Evaluarea morfometrică a cazurilor de inflamație granulomatoasă nespecifică

Au fost obținute următoarele valori ale parametrilor nucleari:

Tabel XCVIII Valorile medii ale parametrilor nucleari în inflamație granulomatoasă nespecifică

Nuclei lot	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare minimă	27,37	5,9	6,47	4,71	1,1	17,72
Valoare maximă	35,68	6,74	7,65	5,89	1,5	19,78
Valoare medie	31,42	6,31	6,97	5,63	1,24	18,66
Deviație standard	3,29	0,33	0,4	0,46	0,12	0,82

În urma determinării corelațiilor între parametrii evaluați în inflamațiile granulomatoase nespecifice, am constatat că există o corelație puternică între: AN cu P ($r=0,9871$ $p<0,0001$), AN cu Deq ($r=0,9997$ $p<0,0001$). Aria nucleară nu se corelează cu elongația ($r= -0,2786$ $p=0,5451$), diametrul maxim ($r=0,6793$ $p=0,0933$) și cel minim ($r=0,7388$ $p=0,0578$).

Tabel nr. XCIX Compararea valorilor medii ale parametrilor între adenocarcinomul solid și inflamațiile granulomatoase nespecifice

Parametru morfometric	Leziune		t-test
	ADK solid	Inflamatii granulomatoase nespecifice	Valoarea p
Valoare medie aria nucleară (μm^2)	72,45	31,42	$p=<0,0001$
Valoare medie diametrul mediu (μm)	9,55	6,31	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul maxim (μm)	11,43	6,97	$p<0,0001$
Valoare medie diametrul minim (μm)	8,14	5,63	$p<0,0001$
Valoare medie elongație	1,43	1,24	$p=0,0049$
Valoare medie perimetru (μm)	29,91	18,66	$p<0,0001$

Evaluarea morfometrică a cazului de pseudotumoră inflamatorie

În această entitate histopatologică am obținut următoarele valori ale parametrilor nucleari:

Tabel nr. CI: Valorile parametrilor nucleari în cazul de pseudotumoră inflamatorie

Nuclei pseudotumoră inflamatorie	AN (μm^2)	Deq (μm)	Dmax (μm)	Dmin (μm)	E	P (μm)
Valoare medie	75,03	9,76	12,61	7,76	1,46	31,24

Valorile medii ale ariei nucleare din pseudotumora inflamatorie sunt similare celor din adenocarcinoamele cu aspect solid, și sunt aproximativ de două ori mai mari comparativ cu cele obținute în inflamațiile cronice nespecifice, precum și în inflamațiile granulomatoase nespecifice.

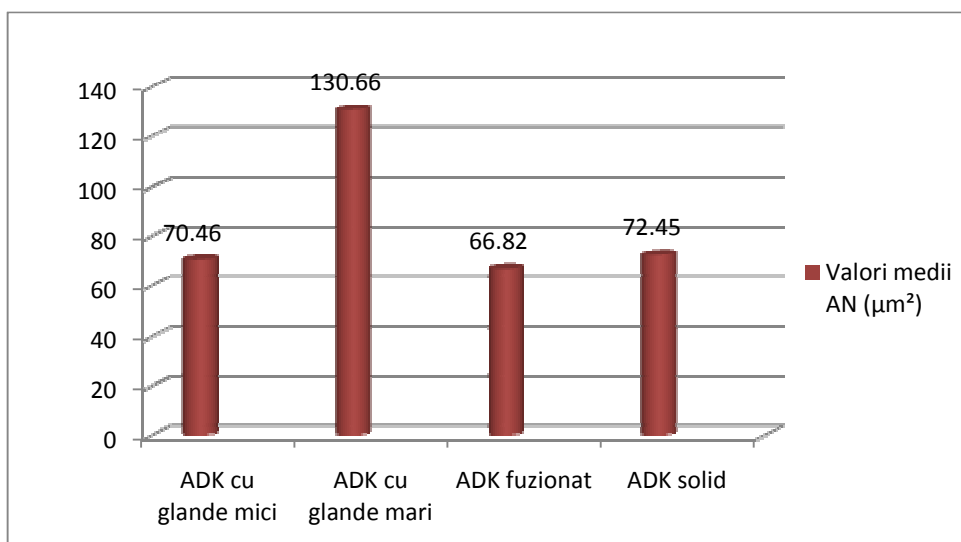


Figura 299 Valoarea medie a ariei nucleare a adenocarcinoamelor în funcție de arhitectura glandulară

Metoda folosită nu a fost suficient de sensibilă pentru a discrimina adenocarcinoamele cu grad Gleason diferit, în funcție de arhitectura glandulară. Astfel, prin compararea loturilor de adenocarcinom, am identificat diferențe semnificative statistic ($p < 0,05$) numai între lotul de adenocarcinom cu glande mari și toate celelalte loturi (cu glande mici, fuzionat și solid).

Factorul de elongație nu a fost specific în cazul adenocarcinoamelor cu scor Gleason cunoscut și astfel a avut o valoare prognostică redusă. Acesta nu a fost util nici în diferențierea de celelalte leziuni.

Concluzii

- 1). Din numărul total de 1823 de leziuni prostatice, adenocarcinoamele au fost reprezentate de 365 cazuri (20,02%), în timp ce leziunile care mimează malignitatea de 283 (15,52%), a căror frecvență a crescut progresiv în cei patru ani de studiu, fiind dominată de cele din urmă în 2011.
- 2). Distincția dintre adenocarcinoame și hiperplazia benignă, proliferările glandulare mici, proliferările de celule bazale și inflamațiile prostatei nu poate fi realizată pe baza PSA. În urma realizării studiului comparativ a valorii medii a PSA, rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$) numai între adenocarcinoamele cu glande mici, atrofie și glandele Cowper precum și adenocarcinoamele cu glande fuzionate și inflamațiile xantogranulomatoase.
- 3). Compararea parametrilor structurali între adenocarcinoamele cu glandă mică și leziunile care mimează malignitatea a evidențiat că rezultatele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$) pentru parametrii reprezentați de diametrul leziunii, aspectul lobulat, conținutul intraluminal, numărului de glande componente. Prezența unui pseudoduct central a fost caracteristică pentru hiperplazia adenomatoasă atipică, atrofie și glandele Cowper. Prezența unui halou periglandular și imunomarcajul la SMA au fost specifice adenozei sclerozante. Imunohistochimic a fost evidențiată prezența celulelor bazale cu ajutorul 34βE12 în leziunile care mimează adenocarcinomul.
- 4). Imunohistochimic am constatat că diferențierea adenocarcinoamelor cu glandă mare de hiperplazia cribriformă cu celule clare s-a bazat pe imunomarcajul la 34βE12, ce a dovedit prezența celulelor bazale a leziunii din urmă și absența lor în neoplazia malignă. Diferențierea între adenocarcinoamele fuzionate și inflamațiile xantogranulomatoase, s-a bazat pe reacția pozitivă a macrofagelor la CD 68 și imunomarcajul neoplaziei maligne la PSA. Imunohistochimic, am constatat pozitivitatea adenocarcinoamelor solide la PSA, imunoreactivitatea inflamațiile granulomatoase nespecifice la CD68, precum și a inflamațiilor cronice nespecifice la CD45. Pseudotumora inflamatorie a fost negativă la PSA și pozitivă la Vimentin.
- 5). Studiul morfometric realizat pe lotul martor de hiperplazie benignă prostatică a evidențiat o valoare medie pentru $AN = 49,38 \pm 5,7 \mu m^2$, asemănătoare cu valorile obținute pe țesutul prostatic normal publicate în studii internaționale de specialitate. Acest aspect sugerează că acțiunea stimulului hormonal în cazul hiperplaziei benigne are ca rezultat creșterea numerică a glandelor, neînsoțită de modificări citonucleare. Parametrii morfometrici nucleari se corelează strâns ($0,5882 > r < 0,9994$), cu excepția factorului de elongație, care prezintă un tip de corelație slab negativ ($r = -0,2364$), dar nesemnificativ statistic ($p > 0,05$).
- 6). Pentru adenocarcinoamul cu glande mici, am obținut o valoare medie pentru $AN = 70,46 \pm 16,85 \mu m^2$, fără a ajunge la dublul ariei nucleare din cazurile martor. Aria nucleară s-a corelat cu ceilalți parametri morfometrici, cu excepția elongației ($r = 0,09370$, $p = 0,4438$).
- 7). În evaluarea morfometrică a leziunilor ce mimează adenocarcinomul cu glande mici, a fost constatată o corelație strânsă între parametrii evaluați, cu excepția elongației. Hiperplazia adenomatoasă atipică s-a caracterizat printr-o $AN = 58,11 \pm 9,99 \mu m^2$, intermediară între lotul martor și cea constatată în adenocarcinoame. Glandele Cowper și atrofia au prezentat arii nucleare medii de $56,28 \pm 4,36 \mu m^2$ și $54,02 \pm 6,42 \mu m^2$. Singura leziune caracterizată prin valori mai mici ale parametrilor nucleari comparativ cu lotul martor este adenoza sclerozantă. Hiperplazia celulelor bazale prezintă o arie nucleară de $74,48 \pm 14,57 \mu m^2$, similară adenocarcinoamelor cu glandă mică și mai mică decât carcinomul bazaloid ($97,41 \mu m^2$). În

privința factorului de elongație, acesta nu diferă semnificativ între leziunile benigne și cele maligne, în timp ce toți ceilalți parametri au fost utili în discriminarea celor două categorii de leziuni.

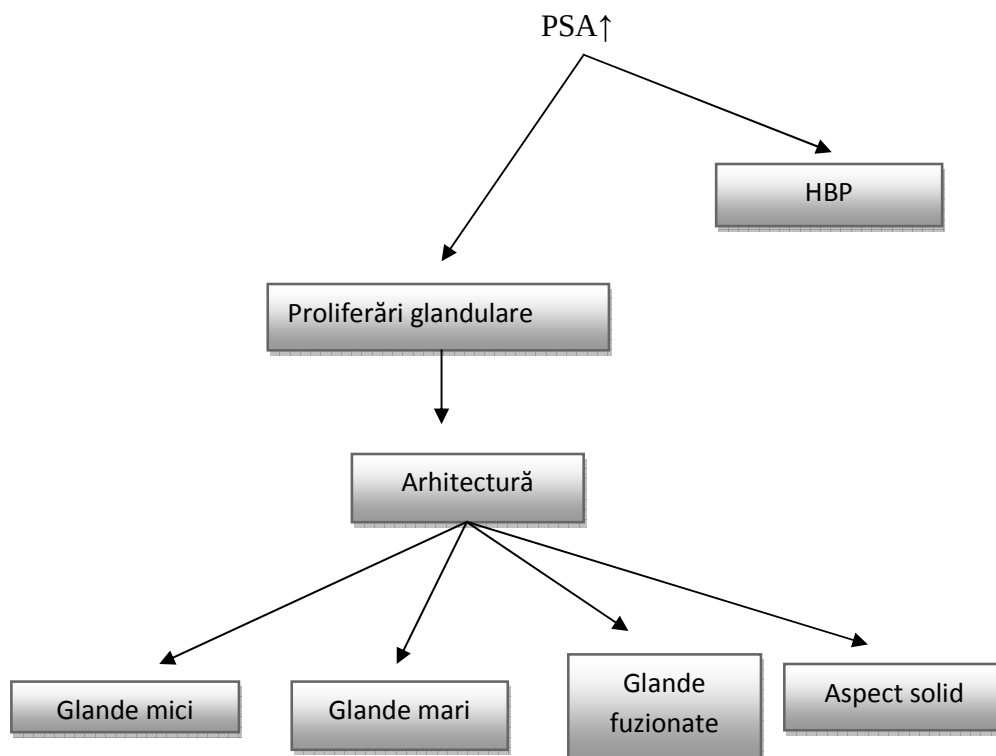
8). În cazul adenocarcinomului cu glande mari am obținut o valoare medie pentru $AN = 130,66 \pm 27,97 \mu m^2$, aproximativ de trei ori mai mare decât a lotului martor, fapt ce reflectă creșterea gradului de malignitate, bazat pe scorul Gleason. Am observat o corelație strânsă a ariei nucleare cu ceilalți parametri, cu excepția diametrului minim și a elongației.

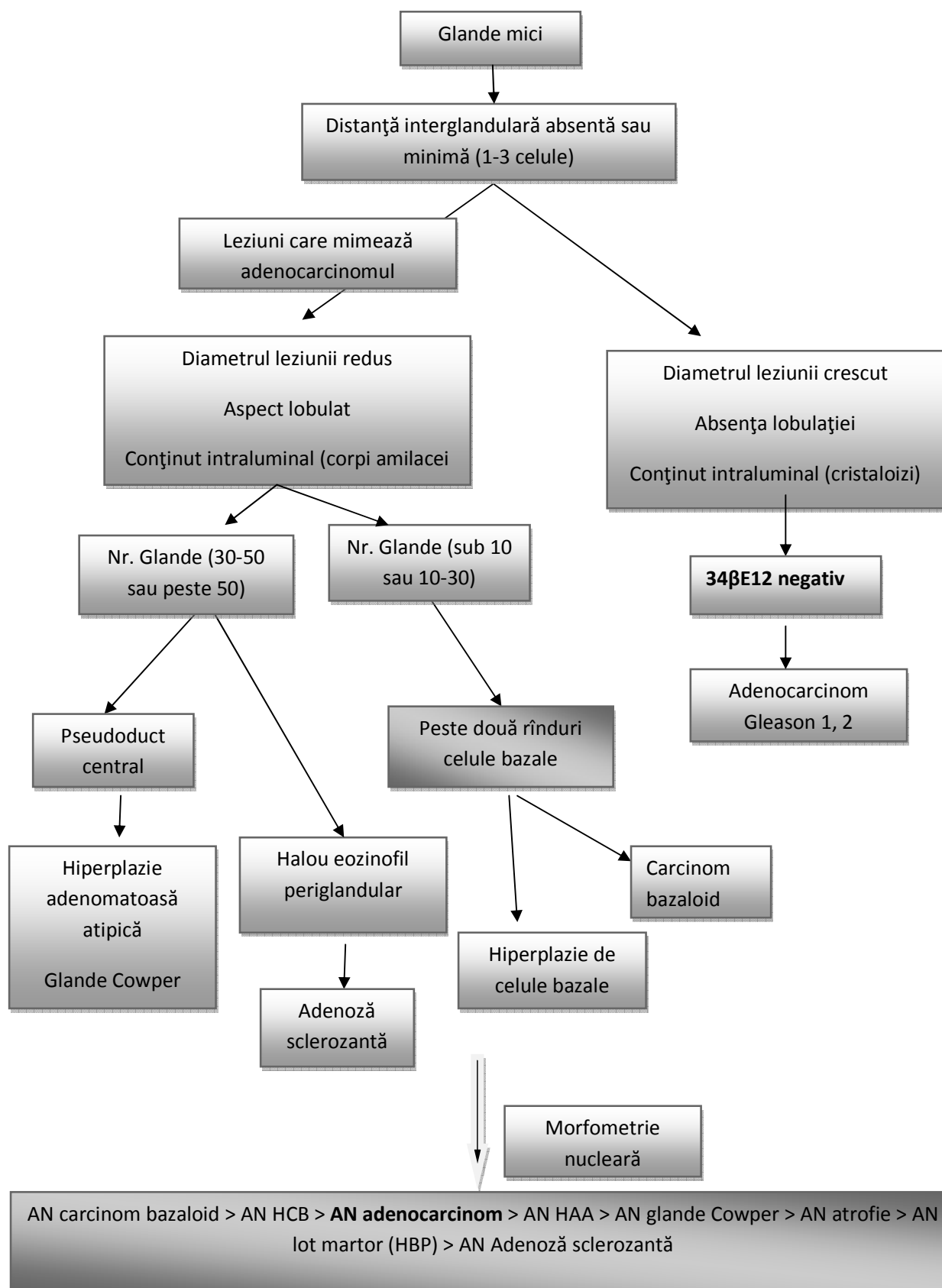
În hiperplazia cribriformă cu celule clare, aria nucleară a avut valoarea medie de $71,48 \pm 5,26 \mu m^2$.

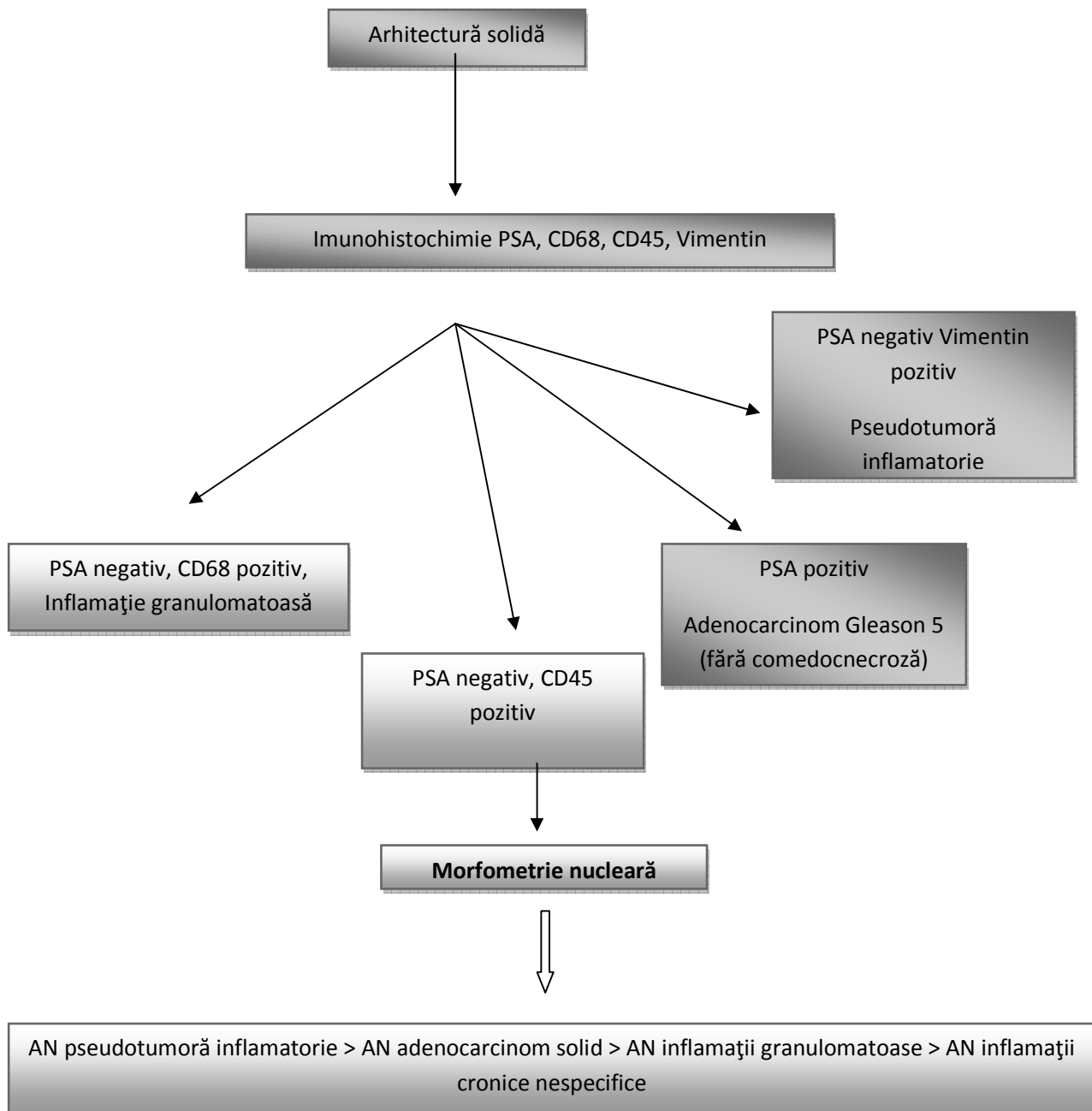
9). Adenocarcinoma cu glande fuzionate a prezentat $AN = 66,82 \pm 18,73 \mu m^2$, care s-a corelat strâns cu ceilalți parametri, cu excepția elongației ($r = 0,03081$ $p = 0,8649$). În evaluarea nucleilor inflamațiilor xantogranulomatoase, am obținut o valoare medie a ariei nucleare de $47,34 \pm 8,52 \mu m^2$.

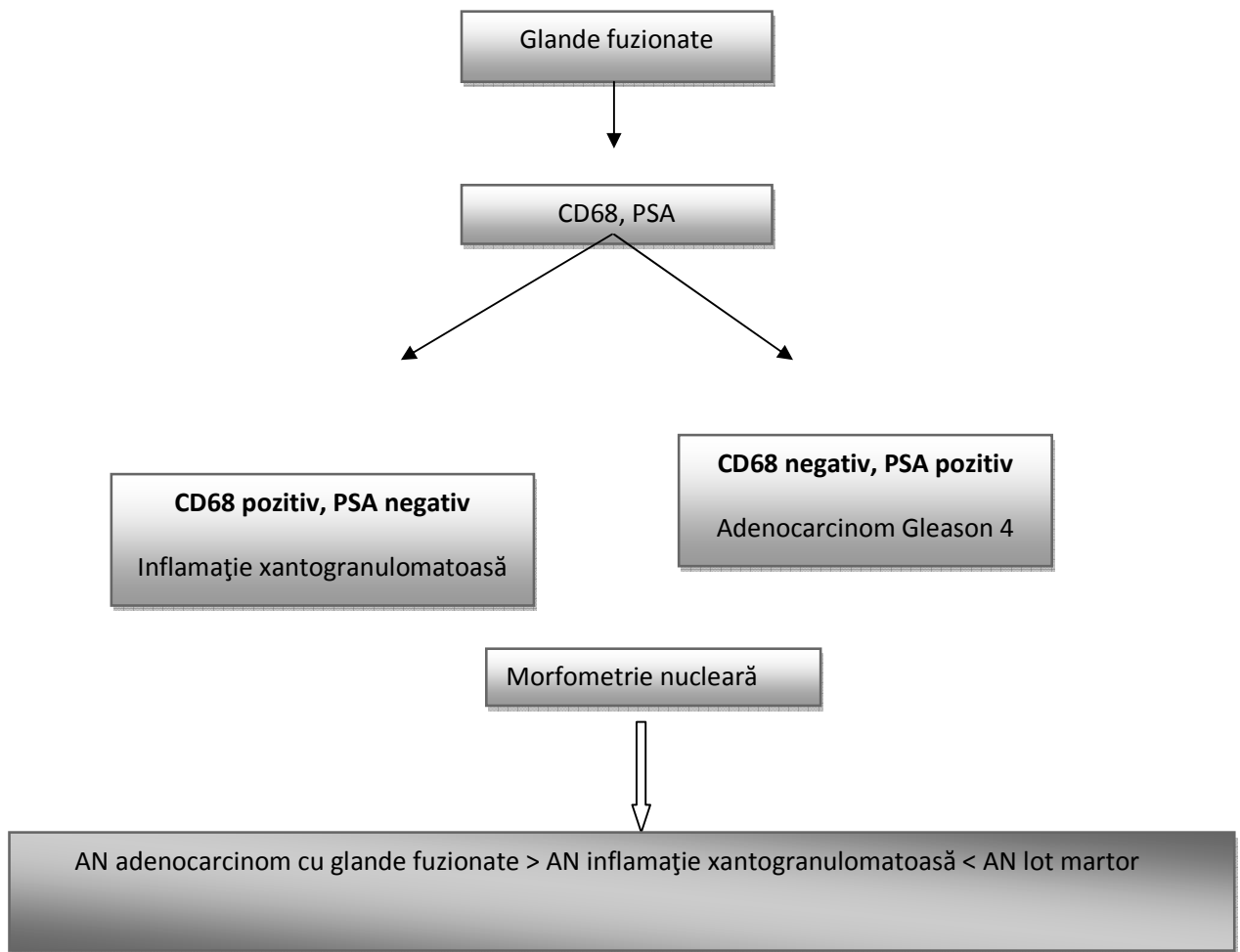
10). Pentru adenocarcinomul solid $AN = 72,45 \pm 9,97 \mu m^2$ a fost relativ similară cu cea obținută în adenocarcinomul cu glande mici; aceeași remarcă și pentru ceilalți parametri morfometrici. Între parametrii nucleari a fost stabilită o corelație strânsă, cu excepția factorului de elongație. Valorile ariei nucleare în inflamațiile granulomatoase nespecifice au fost de $31,42 \pm 3,29 \mu m^2$, similare celor din inflamațiile cronice nespecifice ($31,26 \pm 4,18 \mu m^2$).

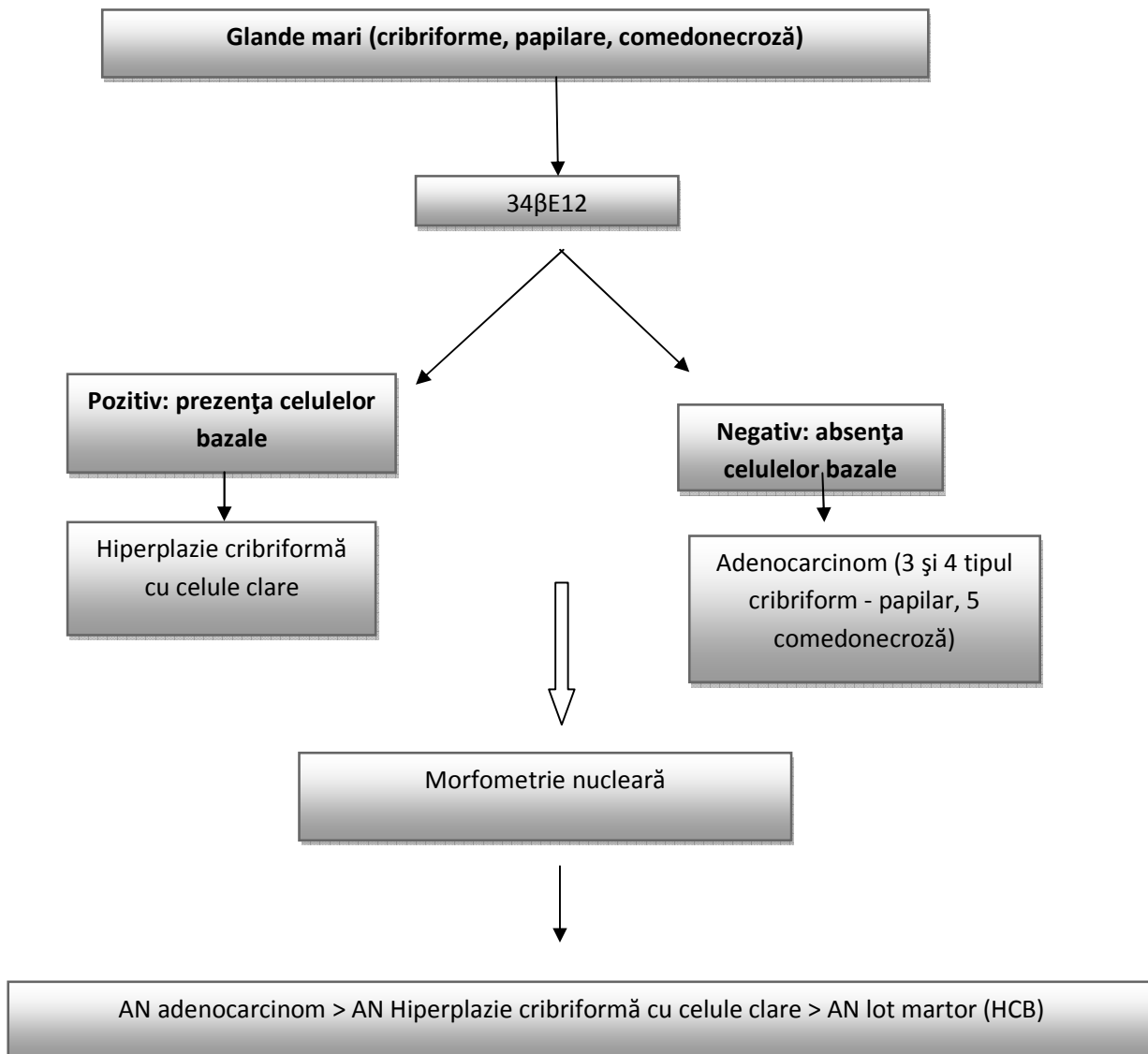
11). Studiul complex histopatologic, imunohistochimic și morfometric realizat comparativ între adenocarcinoame și leziunile care mimează malignitatea a evidențiat faptul că diferențierea acestora se face pe baza unui ansamblu arhitectural și mi-a permis elaborarea unui protocol de diagnostic histopatologic:











Bibliografie selectivă

1. Gleason DF. Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1996; 50:125-128
2. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma In: *The prostate*. Lea &Febiger: Philadelphia, 1977, pp. 171-197
3. Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Modern Pathology*, 2004; 17: 328-348
4. Epstein JI, Allsbrook W C Jr, Amin M B et al. 2005 The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma, *Am J Surg Pathol* 29:1228-1242
5. Mogoanță L, Georgescu CV, Popescu CF, Bădulescu A, Mehedinți Hîncu M. Ghid de tehnici de histologie, citologie și imunohistochimie. Craiova, Editura Medicală Universitară, 2003
6. www.dako.com
7. Rosai J, Rosai and Akerman's Surgical Pathology, chapter 18, Male reproductive system, Mosby, Philadelphia, 2004, 1386-87
8. Fletcher CDM, *Diagnostic Histopathology of Tumors*, Third Edition, first volume, Churchill Livingstone, Elsevier, 2007, 749-811
9. Midi A, Tecimer T, Bozkurt S, Ozkan N. Differences in the structural features of atypical adenomatous hyperplasia and low-grade prostatic adenocarcinoma, *Indian Journal of Urology*, 2008, 24(2):169-177
10. Gaudin PB, Epstein JI. Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens, *Am J Surg Pathol* 1994;18: 863-870
11. Bostwick OG, Srigley J, Grignon DJ, et al. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma. *Hum Pathol*. 1993;24:819-832
12. Cohen RJ, McNeal JE, Redmond SI et al. Luminal contents of benign and malignant prostatic glands: Correspondence altered secretory mechanisms. *Hum Pathol* 2000;31: 94-100
13. Cheng L, Bostwick DG. Atypical sclerosing adenosis of the prostate: a rare mimic of adenocarcinoma *Histopathology* 2010, 56:627-631
14. Meister P. Sclerosing adenosis of the prostate: carcinoma simulation. *Pathologie*, 1996, Mar. 17(2):157-62

15. Jones EC, Clement PB, Young RH. Sclerosing adenosis of the prostate gland. A clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1171-1180
16. Billis A: Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1998; 11: 47-54
17. Cina SJ, Silberman MA, Kahane H, et al. Diagnosis of Cowper's glands on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 550-555
18. Saboorian MH, Huffman H, Ashfaq R et al. Distinguishing Cowper's glands from neoplastic and pseudoneoplastic lesions of prostate. Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1069-1074
19. Srigley JR. Small acinar patterns in the prostate gland with emphasis on atypical adenomatous hyperplasia and small acinar carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1988;5: 254-272
20. Bryan RL, Newman J, Campbell A. Granulomatous prostatitis. A clinicopathological study. *Histopathology*. 1991; 9:453-457
21. Price H, McNeal JE, Stamey TA. Evolving patterns of tissue composition in benign prostate hyperplasia as a function of specimen size. *Hum Pathol* 1990; 21: 578-85
22. Eri LM, Svindland A. Can prostate epithelial content predict response to hormonal treatment of patients with benign prostatic hyperplasia? *Urology* 2000; 56: 261-6
23. Barstch G, Muller HR, Oberholzer M. et al. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1979; 122: 487-91
24. Chagas MA, Babinski MA, Costa WS, Sampaio FJB. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostate. *BJU Int* 2002; 89: 699-702
25. Wang N, Stenkvis BG, Tribukait B, Morphometry of nuclei of the normal and malignant prostate in relation to DNA ploidy. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology/the International Academy of Cytology and American Society of Cytology* 1992, 14(3):210-216
26. Taboga SR, Dos Santos AB, Gonzatti AGR, Vidal BC, Mello MLS. Nuclear phenotypes and morphometry of human secretory prostate cells: a comparative study of benign and malignant lesions in Brazilian patients, *Caryologia*, 2003, vol. 56, 3:315-322

27. Shapiro E, Hartanto V, Periman EJ. Et al. Morphometric analysis of pediatric and nonhyperplastic prostate glands: evidence that BPH is not a unique stromal process. *Prostate* 1997; 33: 177-182
28. Montironi R, Mazzacchelli R, Stramazzoti D, Scarpelli M, Lopez Beltran A, Bostwick DG. Basal cell hyperplasia and basal cell carcinoma of the prostate: a comprehensive review and discussion of a case with c-erbB-2 expression, *J Clin Pathol* 2005; 58: 290-296
29. Choi NG, Sohn JH, Park HW. And Jung TY, 1999 – Apoptosis and nuclear shapes in benign prostate hyperplasia and prostate adenocarcinoma: comparison with and relation to Gleason score. *Int J Urol* 6: 13-18