

DESMOPLAZIA STROMALĂ, INFILTRATUL INFLAMATOR PERITUMORAL ȘI INVAZIA INTRAVASCULARĂ - FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ

STROMAL DESMOPLAZIA, PERITUMORAL INFLAMMATORY INFILTRATE AND INTRAVASCULAR INVASION - PROGNOSTIC FACTORS IN PROSTATE CANCER

Șef lucr.dr. Daniela Diaconescu¹, Radu-Sorin Diaconescu²

¹Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania” din Brașov

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

Autor corespondent: Daniela Diaconescu

Abstract:

Microscopic diagnostic has an important role in treatment of patients with prostate cancer. In this retrospective study, including 295 primary prostatic tumours, the relation between histologic grading and some microscopic parameters (stromal desmoplasia, peritumoral inflammatory infiltrate, lymph node and vascular invasion) was analysed. There was no significant correlation between histologic grading, desmoplasia and inflammatory infiltrate. A significant relation was found between lymph node invasion and high grade prostate tumours. Desmoplasia, lymph and venous invasion were risk factors for developing lymph node metastases

Key-words: desmoplasia, inflammation, invasion, prostate cancer, prognosis

Diagnosticul histopatologic joacă un rol important în conduita terapeutică adoptată față de pacienții cu tumori maligne prostatice.

O parte din parametrii microscopici au semnificație prognostică în carcinoamele de prostată. Parametrii respectivi sunt reprezentați de tipul histologic, gradul de diferențiere histologică, infiltratul inflamator limfocitar peritumoral, reacția desmoplazică stromală, infiltrarea perineurală și invazia intravasculară. Unii dintre acești parametri au fost analizați cu prilejul unor studii anterioare.

Obiectivul acestui studiu, realizat pe un lot extins, a fost de a analiza relația dintre gradul de diferențiere histologică a tumorilor prostatice și unii dintre acești parametri microscopici: reacția desmoplazică stromală, infiltratul inflamator limfocitar peritumoral și invazia intravasculară.

Material și metodă

Acest studiu retrospectiv a fost efectuat pe 295 de cazuri de carcinoame prostatice diagnosticate histopatologic în Serviciul de Prosectură al Spitalului Clinic Județean Brașov, în perioada 1.01.2009-31.12.2011. Prelucrarea eșantioanelor a fost efectuată conform tehnicii histopatologice clasice: fixare în formol 10%,

inclusiv în parafină, secționare la 5μm și colorare cu hematoxină-eozină (HE). Gradul de diferențiere histologică a fost stabilit în conformitate cu sistemul Gleason.

Analiza statistică s-a efectuat cu programul Statistica for Windows (StatSoft Inc). Pentru corelația parametrilor cantitativi a fost folosit testul *t* (Student) de comparare a mediilor. Datele au fost considerate statistic semnificative pentru valori ale $p < 0,05$.

Imaginile microscopice aparțin cazurilor examinate în cadrul acestui studiu.

Rezultate și discuții

Gradul de diferențiere histologică

Cele 295 tumori examinate au fost grupate în trei grade de diferențiere histologică: bine diferențiate G1 (scor Gleason 2-4) – 14 cazuri (4,74%), mediu diferențiate G2 (scor Gleason 5-7) – 258 cazuri (87,45%) și slab diferențiate G3 (scor Gleason 8-10) – 23 cazuri (7,79%).

Reacția desmoplazică stromală

Componenta stromală a carcinoamelor variază în intensitate, de la o extindere redusă până la una importantă. Fibroblastele activate proliferază și produc colagen și alte proteine, care induc apariția reacției desmoplazice [3, 10].

Această reacție este caracteristică tumorilor maligne și este corelată, în general cu prognosticul pacienților [1, 9, 11].

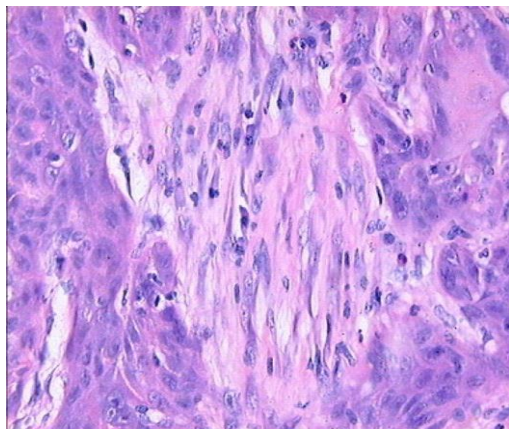


Fig. 1. Reacția desmoplazică stromală într-un carcinom prostatic slab diferențiat histologic (HE, 20x).

În figura 1 se observă miofibroblastele tumorale și celulele tumorale, ambele cu rol în sinteza membranelor bazale și a matricii extracelulare stromale.

În cazuistica noastră, relația dintre intensitatea reacției desmolazice și gradul histologic nu a relevat diferențe semnificative (tabel 1). Se observă, totuși, absența unei reacții intense în carcinoamele bine diferențiate.

Grad	Redusă	Moderată	Intensă
G1	6 (42.86%)	8 (57.14%)	-
G2	70 (27.13%)	155 (60.08%)	33(12.79%)
G3	12 (52.17%)	9 (39.13%)	2 (8.70%)
Total	88 (29.83%)	172 (58.31%)	35(11.66%)

Tabel 1. Intensitatea desmoplaziei stromale în funcție de gradul histologic

Infiltratul inflamator limfocitar peritumoral

Prezența infiltratului inflamator limfocitar peritumoral a fost introdusă de Jass în sistemul de gradare a carcinoamelor care îi poartă numele. Acest infiltrat poate fi redus sau abundent și sugerează un răspuns imun dirijat împotriva celulelor tumorale, intensitatea sa corelându-se cu supraviețuirea [7, 8]. Unii autori îl consideră drept cel mai important factor independent pentru supraviețuire [3, 5].

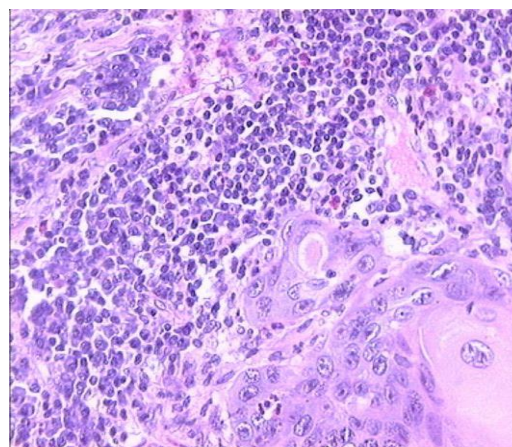


Fig. 2. Infiltratul inflamator peritumoral, dintr-un carcinom mediu diferențiat histologic (HE, 20x).

În figura 2 se recunosc limfocite, plasmocite, macrofage și chiar și eozinofile. Unele celule inflamatorii sunt în contact cu celulele tumorale, iar altele în plin epitelium tumoral, îndeplinindu-și rolul de efectoare ale imunității antitumorale.

În lotul nostru, toate tumorile au fost însoțite de un răspuns limfocitar mai mult sau mai puțin important, pe care l-am gradat în funcție de intensitate (tabel 2).

Grad	Redus	Moderat	Intens
G1	5 (35.71%)	6 (42.86%)	3 (21.43%)
G2	76 (29.46%)	145 (56.20%)	37(14.34%)
G3	11 (47.83%)	8 (34.79%)	4 (17.39%)
Total	92 (31.19%)	159 (53.90%)	44(14.92%)

Tabel 2. Relația dintre infiltratul limfocitar și gradul histologic.

În majoritatea cazurilor, indiferent de gradul histologic, a fost prezentă o reacție inflamatorie moderată, cu excepția tumorilor cu grad înalt de malignitate, în care cazurile cu infiltrat limfocitar redus au fost mai numeroase.

Analizând relația dintre intensitatea desmoplaziei stromale (factor de prognostic negativ) și cea a infiltratului limfocitar peritumoral (factor de prognostic pozitiv), am constatat că, în cele mai multe cazuri (46.44%), au existat grade similare ale intensității acestor doi parametri. În 27.80% dintre carcinoamele studiate reacția desmoplazică a fost mai redusă comparativ cu infiltratul limfocitar, iar în 25.76% dintre cazuri a fost mai mare. În ambele situații diferențele valorilor, comparativ cu tumorile cu intensitate similară a celor două

elemente, au fost semnificative ($p=0.006$, respectiv $p=0.003$)

Invazia intravasculară

Infiltrarea vaselor *limfatice* de către celulele tumorale și intrarea acestora în torentul limfatic au drept consecință apariția metastazelor limfoganglionare [2, 4, 5].

În materialul examinat embolii limfatici (figura 3) au fost prezenți în 47.74 dintre cazuri.

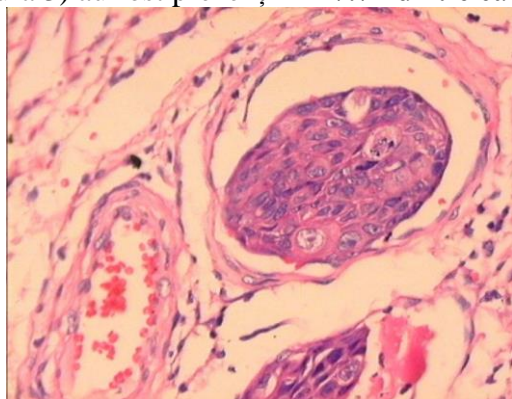


Fig. 3. Embolie limfatică (HE, 20x).

Tumorile de grad înalt (G3) care au avut emboli tumorali în limfatice au fost semnificativ mai numeroase decât cele din categoria G1 ($p=0.002$) și G2 ($p=0.0005$), sugerând o relație a acestui parametru cu gravitatea leziunilor (tabel 3)

Grad	Absenți	Prezenți
G1	10 (71.42%)	4 (28.59%)
G2	138 (59.39%)	120 (40.61%)
G3	5 (21.74%)	18 (78.26%)
Total	153 (51.86%)	142 (48.14%)

Tabel 3. Prezența embolilor limfatici în funcție de gradul histologic

Prezența extinderii vasculare *sanguine* a tumorilor prostatice, manifestată prin existența embolilor predominant în lumenul venelor (figura 4), este un fenomen întâlnit relativ frecvent în practică [3, 5, 6]. Extinderea venoasă se asociază cu metastazele limfoganglionare regionale și se corelează cu gradul redus de diferențiere histologică.

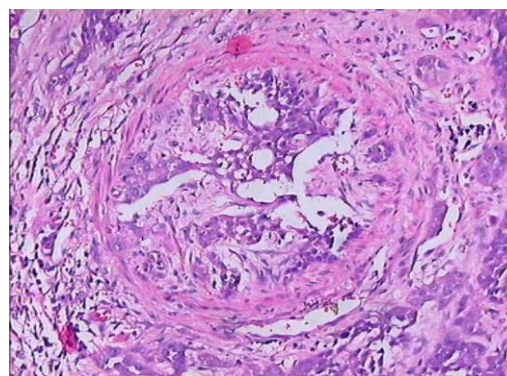


Fig. 4. Embolie venoasă (HE, 20x).

În lotul studiat, un număr de 30 de tumori (9.68%) au prezentat invazie venoasă extraparietală.

În literatura de specialitate este descrisă o creștere a frecvenței embolilor venoși în paralel cu creșterea gradului de malignitate histologică [Oesterling]. În materialul examinat, extinderea vasculară a fost mai marcată în tumorile de grad înalt față de cele cu grad mediu (21.74%, respectiv 9.69%), dar fără semnificație statistică. În tumorile bine diferențiate (G1) nu s-au identificat emboli venoși (tabel 4)

Grad	Absenți	Prezenți
G1	14 (10%)	-
G2	233 (90.31%)	25 (9.69%)
G3	18 (78.26%)	5 (21.74%)
Total	265 (89.83%)	30 (10.17%)

Tabel 4. Relația dintre prezența embolilor venoși și gradul histologic

CONCLUZII

Majoritatea adenocarcinoamelor au avut grad mediu de diferențiere histologică.

Nici desmoplazia stromală, nici infiltratul limfocitar peritumoral nu s-au corelat cu gradul histologic.

Invazia limfatică a fost mai frecvent întâlnită în tumorile de grad de malignitate înalt, semnificativă statistic.

Desmoplazia intensă, prezența extinderii limfatice și venoase au constituit factori de risc pentru apariția metastazelor limfoganglionare. Infiltratul limfocitar de intensitate medie și înaltă a avut efect protector.

Bibliografie

- [1] Ayala G, Tuxhorn JA, Wheeler TM, Frolov A, Scardino PT, Ohori M, Wheeler M,

- Spitler J, Rowley DR: Reactive Stroma as a Predictor of Biochemical-Free Recurrence in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 2003; 9: 4792.
- [2] Briganti A, Chun FKH, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*, 2006;98(4):788-793.
- [3] Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE, Stemmermann GN: Gastrointestinal pathology: an atlas and text. 2nd ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 1999;909-1068.
- [4] Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, Hulsbergen van de Kaa C, Weissleder R: Noninvasive Detection of Clinically Occult Lymph-Node Metastases in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2003;348:2491-2499.
- [5] Oesterling J, Fuks Z, Lee CT, Scher HI. Cancer of the prostate, în: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg A: *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. Lippincot Raven Publishers, 1997;1322-1376.
- [6] Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, Sigal BM, Johnstone IM: Biological Determinants of Cancer Progression in Men With Prostate Cancer. *JAMA*, 1999;281(15):1395-1400.
- [7] Talmadge JE, Donkor M, Scholar E: Inflammatory cell infiltration of tumors: Jekyll or Hyde. *Cancer Metastasis Rev*, 2007;26:373-400.
- [8] Tomas D, Kruslin B: The potential value of (Myo)fibroblastic stromal reaction in the diagnosis of prostatic adenocarcinoma. *The Prostate*, 2004;61(4):324-331.
- [9] Tuxhorn JA, Ayala G, Rowley DR: Reactive Stroma in Human Prostate Cancer Progression. *J Urol*, 2001; 166(6):2472-2483.
- [10] Tuxhorn JA, Ayala G, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR: Reactive Stroma in Human Prostate Cancer. Induction of Myofibroblast Phenotype and Extracellular Matrix Remodeling. *Clin Cancer Res*, 2002;8:2912
- [11] ***Editorial. Tumor stroma as a regulator of neoplastic behavior. Agonistic and antagonistic elements embedded in the same connective tissue. *Lab Invest* 1995;73:157-160.