

V. MORFOPATOLOGIA APARATULUI GENITAL **MASCULIN**

PATOLOGIA TESTICULULUI

ANOMALII CONGENITALE

Criptorhidia reprezintă o condiție medicală în care testiculul nu este prezent în sacul scrotal, oprindu-se la un moment dat pe traiectul de coborâre, în timpul dezvoltării embriologice. Este cea mai frecventă patologie endocrinologică întâlnită la nou-născuții de sex masculin, cu o incidență între 1-5% la nou-născuții la termen și de până la 45% la prematuri. Frecvent, testiculul necoborât se găsește la nivel inghinal sau în abdomen.

Etiologia exactă nu se cunoaște în majoritatea cazurilor, iar în cele cunoscute este legată de:

- factori mecanici: cordon spermatic scurt, îngustarea canalului inghinal, aderențe la peritoneu;
- factori genetici: trisomia 13, dezvoltarea defectuoasă a scrotului sau a mușchiului cremasterian;
- factori hormonal: secreție scăzută de androgeni.

Macroscopic:

- criptorhidia este unilaterală în 80% din cazuri;
- testiculul necoborât are dimensiuni reduse și consistență fermă, fibroasă.

Microscopic se observă:

- atrofia progresivă a parenchimului testicular, cu pierderea graduală a celulelor germinale de la nivelul tubilor seminiferi (spermatogeneza este păstrată în aproximativ 10% din cazuri);
- membrana bazală tubulară îngroșată;
- în forme avansate se remarcă tubi hialinizați, cu puține celule Sertoli, înconjurați de o membrană bazală proeminentă;
- stromă fibro-vasculară crescută;
- celule Leydig proeminente, izolate sau în grupuri mici.

Clinic, condiția patologică este asimptomatică, descoperită la examenul fizic. Dacă nu se rezolvă chirurgical până în perioada prepubertară, prezintă risc major de:

- sterilitate (infertilitate);
- hernie inghinală;
- torsiune testiculară;

- apariție a tumorilor maligne cu celule germinale (risc de 8 ori mai mare față de populația generală), cel mai adesea de tipul seminomului și al carcinomului embrionar.

INFLAMAȚIILE TESTICULULUI ȘI EPIDIDIMULUI

Orhitele sunt inflamații, acute sau cronice, ale testiculului, asociate frecvent cu inflamații ale epididimului și numite în acest caz **orhiepидidimite**.

Clasificarea orhitelor/epididimitelor/orhiepидidimitelor:

- după *durată*: acute sau cronice;
- după *etiologie*: bacteriene (Neisserii, Chlamydii, Stafilococ, Streptococ, E. coli, Klebsiella, Pseudomonas, Brucella, Treponema pallidum, Bacilul Koch, Actinomicete), virale (v. Urlian, v. Cocksackie, v. Varicelei, Echovirusuri), fungice (Histoplasma, Coccidioides, Blastomyces), parazitare, traumatice, medicamentoase (de ex. amiodarona), idiopatice sau imune; la pacienții cu vârste sub 35 ani, cele mai frecvente microorganisme incriminate în etiologie sunt: Neisseria gonorrhoeae și Chlamydia trachomatis, iar la cei în vârstă, Escherichia coli și Pseudomonas;
- după *modalitatea de infectare*, orhitele/orhiepидidimitele pot fi produse: pe calea canalului deferent, pe cale hematogenă, limfatică sau transcutanată;
- după *aspectul morfologic*, orhitele pot fi: supurative, interstițiale sau granulomatoase.

Factorii favorizanți ai orhitelor/orhiepидidimitelor:

- manevre instrumentare traumatizante ale tractului urinar;
- obstrucții ale tractului urinar inferior (stricturi de uretră, hipertrofie de prostată, anomalii congenitale ale tractului genito-urinar);
- infecții urinare (uretrite, prostatite, cistite, pielonefrite);
- contacte sexuale neprotejate;
- imunodepresia/imunosupresia.

Manifestări clinice în orhite/epididimite/orhiepидidimite:

- durere în regiunea testiculară/scrotală/pelvină;
- tumefiere, edem, eritem, căldură locală;
- epididim tumefiat, palpabil;
- simptomele infecției inițiale (uretrită, cistită, prostatită): senzația de arsură, disurie, polachiurie, secreție uretrală, febră;

- în orhita urliană - febră, stare generală alterată, mialgii, parotidită care preced cu 3-7 zile instalarea orhitei ce se manifestă prin durere locală/în abdomenul inferior și tumefierea testiculului;
- leziunile cronice sau neinfecțioase au o simptomatologie mai estompată, care se dezvoltă gradual și durează mai mult de 6 luni;
- hidrocel reactiv.

Complicații:

- abcedare +/- fistulizare;
- cronicizarea inflamației acute;
- atrofie testiculară, cu scăderea secreției de testosteron, infertilitate.

Orhitele acute

De obicei, infecția care afectează testiculul are punctul de plecare la nivelul uretrei, prostatei sau al vezicii urinare. La pacienții activi sexual, etiologia este reprezentată în general de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* sau o bacterie coliformă.

În orhitele acute testiculul este mărit în volum, congestionat, sub tensiune, dureros, infiltrat difuz cu neutrofile. În orhita gonococică (mai frecvent orhiepididimită) reacțiile inflamatorii evoluează spre supurație, cu constituirea unui/unor abces/e. În final se produce fibroza interstițiului, cu atrofia și obliterarea tubilor seminiferi. Orhita poate complica o infecție urliană la aproximativ 20% dintre adulți, fiind rar întâlnită în copilărie și se caracterizează morfologic prin congestie, edem și infiltrat inflamator limfoplasmocitar. În forme severe de orhită urliană, se produce atrofia tubilor seminiferi și fibroză, având drept consecință sterilitatea.

Orhitele cronice sunt adesea rezultatul orhitelor acute nevindecate. Morfologic se observă o inflamație cronică focală sau difuză, cu dispariția tubilor seminiferi, a celulelor Leydig și cu fibroză. Pot cauza sterilitate.

Orhitele granulomatoase nespecifice sunt boli de etiologie necunoscută, posibil autoimună, care evoluează cu tumefierea dureroasă bruscă a testiculului, însoțită de febră sau instalată insidios, cu indurația acestuia. *Clinic*, apar la bărbați de vârstă mijlocie și pot mima un proces tumoral. *Microscopic* se identifică granuloame necazeoase constituite din celule epitelioid, limfocite, plasmocite, uneori eozinofile și numeroase celule gigante multinucleate. Granuloamele se substituie treptat tubilor seminiferi.

Orhiepididimita tuberculoasă, rar întâlnită, se dezvoltă secundar unor leziuni tuberculoase cu altă localizare, diseminate hematogen sau prin propagarea, de-a lungul canalului deferent, a bacililor tuberculoși ajunși în urină de la nivelul unui focar lezional renal. Epididimul, primul segment

genital afectat, apare îngroșat, dur, ca o "creastă de coif" atașat testiculului. În grosimea sa se observă numeroși foliculi tuberculoși care se cazeifică și confluează, în final întregul organ putând fi necrozat cazeos. Infecția se extinde adeseori și la testicul, la nivelul căruia pot fi observați foliculi tuberculoși la periferia unor arii de necroză de cazeificare. Canalul deferent, constant afectat, prezintă îngroșări nodulare (deferentită tuberculoasă). În stadiile finale, leziunile se vindecă prin fibroză.

Granulomul spermatic este o leziune inflamatorie determinată de prezența spermatozoizilor în interstițiu, în contextul unui traumatism, al unei inflamații sau a desfacerii unei ligaturi post-vasectomie. *Macroscopic* se prezintă ca un nodul de dimensiuni reduse, ferm, albicios-gălbui. *Microscopic*, granulomul prezintă în porțiunea centrală resturi necrotice și spermatozoizi. În leziunile avansate se identifică, la periferia leziunii, o proliferare fibroblastică și aspecte de degenerare hialină.

TUMORILE TESTICULULUI

Tumorile testiculare reprezintă cea mai frecventă cauză de creștere în volum nedureroasă a testiculului. Cancerul testicular are o incidență de 2-9 cazuri/100.000 bărbați, reprezentând 1%-3% din tumorile maligne ale bărbatului și aproximativ 30% din tumorile maligne ale acestora la grupa de vârstă 20 - 34 de ani. Incidența acestor tumori este mai mare la pacienții cu criptorhidie (testicol ectopic/necoborât în scrot) sau cu disgenezii gonadale.

Majoritatea tumorilor testiculare (90%-95% din cazuri) sunt neoplazii maligne cu celule germinale. De o importanță crucială pentru managementul tumorilor testiculare cu celule germinale este determinarea nivelului seric al unor markeri tumorali: AFP (alfa - fetoproteina), β -hCG (gonadotropina corionică umană) și LDH (dehidrogenaza lactică), primii doi markeri fiind decelați, în principal, în tumorile cu celule germinale non-seminomatoase.

Cea mai importantă clasificare a tumorilor testiculare (după OMS 2016) le împarte în 3 grupuri principale: *tumori cu celule germinale*, *tumori ale cordoanelor sexuale/stromei gonadale* și *tumori mixte* (vezi Tabel 7).

TUMORILE TESTICULARE CU CELULE GERMINALE

Tumorile testiculare cu celule germinale sunt clasificate în două tipuri principale: **seminomatoase** (având ca și corespondent disgerminomul ovarian la femei) și **non-seminomatoase**. În 60% din cazuri aceste tumori sunt reprezentate de un singur subtip histologic (tumori pure), în timp ce în 40% din cazuri tumora testiculară este alcătuită dintr-un amestec de tipuri histologice, în cadrul **tumorilor mixte cu celule germinale**. Majoritatea

tumorilor cu celule germinale sunt precedate de un stadiu preinvaziv, in situ, cunoscut sub denumirea de neoplazie cu celule germinale in situ (*Germ Cell Neoplasia In Situ* - GCNIS). Tumora de sac Yolk (forma prepubertară) și teratomul copilului, precum și tumora spermatocitară se dezvoltă în absența unui stadiu preinvaziv. Mai rar pot fi întâlnite la nivelul testiculului tumori non-germinale, reprezentate de tumori ale cordoanelor sexuale/stromei gonadale (tumori cu celule Leydig, cu celule Sertoli etc), cu evoluție de regulă benignă, tumori mixte, cu celule germinale și elemente de cordoane sexuale/stromă gonadală, tumori ale *rete testis* și ale structurilor paratesticulare, limfoame, metastaze.

1. Tumori cu celule germinale
Tumori derivate din GCNIS (<i>Germ Cell Neoplasia In Situ</i> - <i>Neoplazia cu celule germinale in Situ</i>)
<i>Tumori cu histologie pură</i>
• Seminom
• Carcinom embrionar*
• Tumora de sac Yolk (forma postpubertară)*
• Teratom (forma postpubertară)*
• Coriocarcinom*
<i>Tumori mixte cu celule germinale</i>
Tumori nederivate din GCNIS
• Tumora spermatocitară
• Tumora de sac Yolk (forma prepubertară)*
• Teratom (forma prepubertară)*
2. Tumori ale cordoanelor sexuale/stromei gonadale
3. Tumori mixte, cu celule germinale și elemente ale cordoanelor sexuale
4. Alte tumori rare/secundare

Tabel 7. Principalele tipuri de tumori testiculare (După OMS, 2016)

* Tumori non-seminomatoase

Tumorile testiculare seminomatoase

Seminomul clasic este cea mai frecventă tumoră testiculară (35-45% din tumorile testiculare). Apare la bărbați cu vârste cuprinse între 30 și 50 de ani (vârf de incidență în jurul vârstei de 40 de ani) și evoluează relativ favorabil comparativ cu alte cancere, fiind radiosensibil.

Macroscopic apare ca o tumoră unilaterală circumscrișă, cu contur neted sau lobulat, fermă, gri - albicioasă omogenă sau cu zone restrânse gălbui-opace de necroză pe suprafața de secțiune. Rareori invadează tunica

vaginală și rămâne mult timp localizată. Adesea are dimensiuni mari, dar forma testiculului este în general păstrată. Metastazează tardiv în limfonodulii regionali.

Microscopic, în forma tipică de prezentare, neoplasmul este constituit din lobuli cu celule mari (15μ-25μm) uniforme, rotunde sau poligonale, limite bine conturate, separați prin septuri conjunctivo-vasculare subțiri, infiltrate cu limfocite mici și uneori cu granuloame inflamatorii. Nucleii celulelor tumorale, localizați central, sunt rotunzi, veziculoși, cu cromatina fin dispersată și unul sau mai mulți nucleoli proeminenți, activitate mitotică variabilă, în general redusă. Citoplasma celulelor tumorale este abundentă și clară, datorită conținutului de glicogen. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru PLAP (Fosfataza alcalină placentară), CD117 (c-kit) și D2-40 (podoplanin) și lipsite de reactivitate pentru CK și AFP.

Tumora spermatocitară este o tumoră rară, distinctă clinicomorfologic față de seminomul clasic. Afectează pacienți mai în vârstă și nu metastazează decât în mod cu totul excepțional. *Macroscopic* se prezintă ca o masă tumorală mare, multinodulară, relativ omogenă, gri-albicioasă, cu consistență în general scăzută +/- arii de necroză și hemoragie. *Microscopic*, tumora nu se asociază cu GCNIS, este alcătuită dintr-o mixtură de celule de dimensiuni mici, medii și mari/gigante (uni- sau multinucleate), cu citoplasmă eozinofilă, mitoze frecvente, iar stroma nu prezintă infiltratul limfocitar și reacția granulomatoasă observate în seminomul clasic. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru CD117 și lipsite de reactivitate pentru PLAP, CK, βhCG și AFP.

Prognosticul este foarte bun comparativ cu forma clasică de seminom, tumora are o rată lentă de creștere și metastazează extrem de rar.

Tumorile testiculare non-seminomatoase

Sunt, în general, tumori de dimensiuni reduse, asimptomatice, dar care evoluează frecvent cu metastaze timpurii, produse pe cale hematogenă. Sunt tumori radiorezistente, cu prognostic mai rezervat.

Carcinomul embrionar nu se dezvoltă, de regulă, înainte de pubertate. Incidența sa maximă se situează între 20 și 35 de ani. Tumora, cu creștere rapidă și invazivă, are de obicei dimensiuni mici, este slab demarcată, moale, galben-palidă sau gri-albicioasă ori brună, cu zone de necroză și hemoragie. Celulele tumorale, dispuse în plaje compacte, glande, alveole, tubi sau structuri papilare sunt mari, pleomorfe, cu limite celulare indistincte, citoplasmă bazofilă, nuclei mari, pleomorfi, aglomerați, suprapuși, cu cromatina grosolană, nucleoli proeminenți, mitoze frecvente. IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru CD30, OCT 3/4, SOX2 și lipsite

de reactivitate pentru AFP și β hCG. Spre deosebire de seminom, această tumoră nu este radiosensibilă și răspunde bine la chimioterapie.

Tumora de sac Yolk (tumora de sinus endodermal) este cea mai frecventă tumoră testiculară a copilului sub 4 ani, iar la adult apare adesea în combinație cu alte tipuri de tumori cu celule germinale, în cadrul tumorilor mixte cu celule germinale. *Macroscopic*, tumorile din această categorie sunt mari, au consistență în general scăzută, aspect mucoïd uneori și prezintă adesea arii de necroză și hemoragie. *Microscopic* sunt constituite din celule epiteliale cubice sau columnare, cu citoplasmă vacuolară, dispuse în plaje solide, glande, papile, structuri microchistice și/sau macrochistice. Un aspect distinctiv îl reprezintă corpii Schiller-Duval, elemente similare glomerulilor primitivi - și globulele hialine situate intra- sau extracelular. Celulele tumorale sunt de regulă pozitive pentru AFP (adesea focal), panCK și Glypican 3 și negative pentru CD30 și β hCG.

Coriocarcinomul se întâlnește foarte rar ca formă pură de tumoră testiculară, de obicei în a 2-a decadă de viață și prezintă un grad crescut de malignitate. Adeseori tumora este metastazată în momentul diagnosticului. *Macroscopic*, frecvent este de dimensiuni mici, consistență redusă, arii de necroză și hemoragie. *Microscopic* se caracterizează prin prezența unei populații celulare duble (citotrofoblast - celule mononucleare și sincițiotrofoblast - celule multinucleate) și a ariilor extinse de necroză și hemoragie. IHC, celulele sincițiotrofoblastice sunt pozitive pentru β hCG.

Teratoamele testiculare prezintă o mare varietate structurală de la un caz la altul și chiar în diferite părți ale aceleiași tumori. *Macroscopic* se prezintă ca tumori nodulare sau neregulate, de dimensiuni moderate, cu structură solidă, chistică sau mixtă (solidă și chistică), de culoare gri-cafenie, uneori cu arii mucoide sau gelatinoase, zone cartilaginose gri-translucide, ferme sau porțiuni dure, osoase. *Microscopic* sunt constituite, de obicei, dintr-un amestec dezordonat de țesuturi aparținând tuturor celor trei foiețe embrionare. Rareori pot fi prezente arii de transformare malignă de tip somatic (carcinom scuamos, adenocarcinom, sarcom etc). Indiferent de structura lor, aproape toate teratoamele testiculare ale adultului au evoluție malignă, în timp ce la copii teratoamele pure evoluează de regulă benign, astfel încât la aceștia orhiectomia realizează cura tumorii. Teratoamele cu transformare malignă de tip somatic au un prognostic rezervat.

Tumorile mixte cu celule germinale combină, în proporții variate, aspectele histologice descrise anterior (de exemplu: teratom + carcinom embrionar + tumora de sac Yolk). Prognosticul și evoluția acestor tumori sunt imprimate de componenta mai agresivă.

Tumorile cordoanelor sexuale/stromei gonadale, reprezentate de tumori cu celule Leydig, Sertoli, de granuloasă sunt tumori rare (1-3% din tumorile testiculare), cu evoluție cel mai adesea benignă.

Tumorile secundare ale testiculului sunt reprezentate de limfoame, metastaze ale unor carcinoame din sfera uro-genitală, intestinală sau ale unor melanoame.

PATOLOGIA PROSTATEI

INFLAMAȚIILE PROSTATEI

Un infiltrat discret cu celule inflamatorii în prostata bărbatului adult este considerat normal și nu trebuie interpretat ca prostatită, termenul fiind rezervat cazurilor la care inflamația este severă/extinsă sau simptomatică.

Prostatitele sunt inflamații ale prostatei, de etiologie bacteriană sau incertă. Infecția prostatei, de obicei secundară unei infecții urinare, se realizează prin refluarea în prostată a urinii infectate, sau mai rar, prin diseminarea limfo-hematogenă a unei infecții situată la distanță.

Prostatitele acute bacteriene sunt diagnosticate ca urmare a prezenței simptomelor de infecție severă de tract urinar inferior, cum ar fi: disuria, polakiuria, starea generală alterată, febra și durerea în regiunea genitală. Sunt produse de diverși germeni gram-negativi, responsabili pentru infecțiile de tract urinar sau de microorganisme ce cauzează boli cu transmitere sexuală, cum ar fi Chlamydia trachomatis și Neisseria gonorrhoeae. Prostata este tumefiată, congestionată, fermă, iar la comprimarea ei se exprimă lichid sero-sanguinolent sau sero-purulent. Congestia, edemul interstițial și numeroase granulocite în acinii, ductele și stroma prostatei, domină tabloul lezional microscopic. Distrucțiile tisulare pot conduce la formarea de microabcese, mai rar abcese vizibile macroscopic (la pacienți diabetici sau cu imunodeficiențe).

Prostatitele cronice bacteriene se instalează insidios sau sunt precedate de episoade de prostatită acută în a căror etiologie este implicat adesea E. coli. În general sunt cauzate de infecții repetate de tract urinar inferior. Procesul inflamator este însoțit de jenă perineală, disurie, nicturie și duce la fibroza progresivă a glandei. Prostata poate fi mărită sau micșorată în volum și are o consistență crescută. Infiltratul inflamator interstițial, alcătuit din limfocite, plasmocite, macrofage și uneori neutrofile este moderat și dispus mai ales în focare.

Prostatitele cronice nebacteriene pot fi întâlnite la orice vârstă, fiind însă mai frecvente la bărbații cu vârsta cuprinsă între 30-50 de ani. În majoritatea prostatitelor cronice agentul etiologic rămâne necunoscut,

culturile din urină și secreția uretrală fiind negative. Sunt incriminate în etiologie microorganisme precum Chlamydia, Mycoplasma, Trichomonas vaginalis. Pacienții acuză adesea durere, simptome urinare și ejaculare dureroasă. Diagnosticul necesită prezența simptomelor pentru o perioadă de cel puțin 3 luni. *Microscopic*, glandele sunt dilatate, pline cu neutrofile și histiomafoage încărcate cu grăsime și înconjurate de celule inflamatorii cronice.

Prostatitele granulomatoase reprezintă o categorie de prostatite cronice diagnosticate, de regulă, numai prin examen histologic. Prostatitele granulomatoase au etiopatogenie cunoscută sau incertă. Pot fi determinate de agenți infecțioși, boli sistemice sau au o cauză iatrogenă. *Clinic*, pacienții sunt asimptomatici sau pot prezenta durere, simptome urinare sau disfuncție sexuală; prostata este adesea dură, fixată, nodulară, suspectă de malignitate. *Microscopic* se observă distrucții glandulare, detritusuri celulare și infiltrat inflamator cronic în stromă. Eozinofilele sunt numeroase în infecțiile parazitare, reacțiile alergice, autoimune, post-rezețional.

Prostatitele granulomatoase idiopatice (nespecifice) reprezintă majoritatea prostatitelor granulomatoase și se caracterizează, histologic, prin prezența granuloamelor necrotice asociate cu distrucția și substituția fibroasă a ducturilor și acinilor prostatici. Xantomul (colecție de histiomafoage încărcate cu colesterol) și prostatita xantogranulomatoasă reprezintă exemple de prostatită granulomatoasă idiopatică.

Din grupul prostatitelor granulomatoase *specifice* fac parte prostatitele tuberculoase, micotice, parazitare sau virale. În prostatita tuberculoasă, leziunile apar în contextul diseminării infecției tuberculoase cu altă localizare și poate realiza tabloul tuberculozei miliare, ulcero-cazeoase sau fibro-cazeoase.

HIPERPLAZIA NODULARĂ A PROSTATEI (HIPERTROFIA PROSTATICĂ BENIGNĂ - HPB), "ADENOMUL DE PROSTATĂ"

Creșterea, de natură benignă, a volumului prostatei, însoțită de tulburări în evacuarea vezicii urinare este o leziune comună, care se dezvoltă în general după 50 de ani, incidența sa sporind odată cu înaintarea în vârstă. Afecțiunea se întâlnește la cca. 70% dintre bărbații trecuți de 60 de ani și la aproape toți bărbații trecuți de 80 de ani. Simptomatologia este reprezentată de disurie, polachiurie, nicturie, inițierea dificilă a micțiunii, micțiuni imperioase, jet urinar slab proiectat, senzația de golire incompletă a vezicii.

Etiopatogenia acestui proces hiperplazic este încă obscură. Au fost incriminați numeroși factori etiologici precum inflamația sau arterioscleroza, dar se pare că factorii hormonalți sunt cei mai importanți. La indivizii cu HPB

s-a observat o scădere anormală a raportului dintre testosteronul circulant și dihidrotestosteron (DHT). DHT, rezultat din testosteron, sub acțiunea 5-alfa-reductazei, pare să reprezinte stimulul hormonal major care, prin intermediul receptorilor pentru androgeni din celulele epiteliale și stromale, stimulează proliferarea acestora. Sub acțiunea unor medicamente care blochează 5-alfa-reductaza, a anti-androgenilor și a agoniștilor hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) s-a obținut reducerea volumului prostatei la pacienții respectivi. Testosteronul și estrogenii sunt și ei implicați în dezvoltarea HPB.

Leziunile debutează în zona submucoasă a uretrei proximale, regiune cunoscută sub denumirea de zonă de tranziție. Nodulii prostatici dezvoltati aici comprimă lumenul uretrei și țesutul prostatic normal din jur față de care țesutul hiperplaziat este separat printr-o pseudocapsulă. Prostata este mărită în volum și greutate, uneori depășind 300g, are aspect nodular și consistență fermă. Pe secțiune, nodulii neoformați apar net delimitați, proeminenți, roz-gălbui-albicioși, compacti, fermi, cauciucați sau spongioși, moi și prezintă uneori dilatații chistice +/- arii de infarctizare sau calcificare. În cazul în care predomină hiperplazia fibromusculară, aspectul este de mărire difuză, fără nodularitate.

Microscopic, HPB reflectă proliferarea, în grade variate, a celulelor epiteliale ale acinilor și ducturilor glandulare, a celulelor musculare netede și a fibroblastelor stromale, rezultând astfel nodulii fibromatoși, fibroleiomiomatoși, leiomiomatoși, fibroadenomatoși sau fibroleiomioadenomatoși. În varianta fibroleiomioadenomatoasă, cea mai obișnuită de altfel, acinii hiperplaziați, de diferite dimensiuni, sunt dispuși într-o stromă conjunctivo-musculară.

Acinii sunt mărginiți de un strat epitelial dublu și prezintă numeroase proiecții papilare conjunctivo-epiteliale. Stratul intern este alcătuit din celule cilindrice (celule lumenale, principale), iar cel extern este reprezentat de celule bazale, mai aplatizate, interpușe între celulele lumenale și membrana bazală. Prezența infiltratului inflamator cronic, uneori și acut, a glandelor dilatate chistice și a corpurilor amilacei (concrețiuni concentrice intraglandulare constituite din produși de secreție și celule epiteliale descumate) întregesc adeseori tabloul lezional. Reacția IHC pentru antigenul specific prostatic (PSA) și pentru fosfataza acidă prostatică (PAP) este intens pozitivă la nivelul celulelor principale din glandele hiperplazice, în timp ce celulele bazale sunt negative pentru PSA și PAP și pozitive pentru p63 și pentru CK cu greutate moleculară mare (CK5, HMWCK, clona 34BE12).

Hiperplazia nodulară a prostatei produce obstrucția progresivă a uretrei, hipertrofia, prin suprasolicitare, a vezicii urinare și apoi dilatarea acesteia, cu retenție de urină, formarea diverticulilor vezicali, dilatarea

ureterelor (hidroureter) și a pelvisului renal (hidronefroză), cu favorizarea infecțiilor de tract urinar. Cu timpul, funcția renală se alterează, cu instalarea insuficienței renale cronice.

TUMORILE MALIGNE ALE PROSTATEI

Cancerul prostatei se dezvoltă de obicei după vârsta de 50 de ani, frecvența sa crescând apoi progresiv, astfel că vârful de incidență se situează între 65 și 75 de ani. În unele cazuri tumora rămâne latentă, fiind descoperită incidental (10%-25% din cazuri), în fragmentele de țesut prostatic rezecat, la pacienți cu suspiciunea clinică de HPB sau în piesele de cistoprostatectomie realizată pentru carcinoame vezicale. Se consideră că 80% dintre bărbații trecuți de 80 de ani prezintă focare maligne în prostată, dar acestea sunt într-un stadiu latent (cancer latent).

Cancerul de prostată reprezintă cea mai frecventă formă de cancer a bărbatului și, în unele țări, a doua cauză de deces prin cancer la acest segment de populație. Tumorile maligne ale prostatei sunt, în majoritatea cazurilor, adenocarcinoame.

Etiologia adenocarcinomului prostatei este incertă, printre factorii incriminați numărându-se hormonii, genele și factorii de mediu. Controlul creșterii normale a prostatei, de către androgeni, precum și sensibilitatea cancerului de prostată la castrare și la estrogeni sugerează rolul hormonilor masculini în patogeniza tumorii. Ereditatea reprezintă un factor de risc important pentru cancerul de prostată, incriminat în apariția unui procent redus de tumori (în jur de 10%). Grăsimile din dietă, obezitatea și consumul de alcool ar putea reprezenta alți factori de risc. Din punctul de vedere al histogenezei, cel mai bine argumentat este rolul neoplaziei intraepiteliale prostatice de grad înalt (HGPIN) ca factor de risc pentru majoritatea cancerelor de prostată. HGPIN este leziunea precursoră pentru majoritatea cancerelor dezvoltate în zona periferică a prostatei și se caracterizează prin proliferarea celulelor din unitățile glandulare preexistente, cu atipie asociată.

Tumora este adesea sau mult timp asimptomatică, iar când determină simptome clinice, acestea sunt nespecifice (simptome obstructive similare celor din HPB) sau cauzate de metastaze. Există 6 circumstanțe în care poate fi diagnosticat neoplasmul prostatic: 1) tumoră depistată în cadrul unui program de screening (la un pacient cu anomalii la tușeul rectal sau cu nivel crescut al PSA seric); 2) tumoră incidentală, decelată în materialul tisular provenit de la un pacient operat pentru o altă afecțiune (HPB, cancer vezical); 3) tumoră manifestă clinic, diagnosticată în materialul de puncție-biopsie prostatică sau de rezecție transuretrală; 4) cercetarea punctului de plecare al

unei metastaze; 5) investigarea unei mase tumorale rectale; 6) tumoră latentă, decelată în cursul autopsiei unui pacient fără istoric de tumoră prostatică.

Macroscopic, cancerul prostatei este de obicei multicentric și se dezvoltă cel mai adesea în zona periferică subcapsulară a glandei, în special în regiunea posterioară/postero-laterală a acesteia. Pe suprafața de secțiune a prostatei se observă în aceste cazuri noduli subcapsulari neregulați, gălbui-albicioși, duri. Tumorile mai mici de 5 mm sunt imposibil de decelat macroscopic.

Microscopic, adenocarcinoamele uzuale sunt constituite din acini mici sau mari și/sau agregate cribriforme, zone trabeculare, solide +/- focare de comedonecroză, celule individuale infiltrative etc. Criterii utile pentru diagnostic sunt:

- *dezorganizarea arhitecturală* - glandele sunt lipsite de aspectul convolut al glandelor prostatice normale sau hiperplazice, sunt distribuite neregulat, hazardiform și sunt adesea dispuse "spate la spate" sau alipite; în adenocarcinoamele bine diferențiate, glandele sunt de talie mică/medie, tapetate de un singur rând de celule cubice; formele mediu diferențiate au un aranjament cribriform sau fenestrat, în timp ce formele slab diferențiate nu prezintă arhitectură glandulară având un aranjament solid sau trabecular;
- *invazia stromală* - se referă la invazia stromei prostatice, a spațiilor perineurale, a vaselor sau a capsulei prostatice; se caracterizează prin pierderea aranjamentului regulat al componentelor epiteliale și stromale, cu prezența grupurilor celulare dezorganizate și/sau a celulelor individuale la nivelul stromei fibro-musculare; semnul cel mai precoce de invazie este absența stratului de celule bazale la periferia structurilor glandulare/acinare;
- *atipia nucleară* - nucleii măriți în dimensiuni, hiperchromi sau cu nucleoli proeminenți, activitate mitotică crescută. Este un criteriu de diagnostic important în carcinoamele prostatice.

Cele mai sugestive indicii pentru diagnostic sunt: prezența acinilor neoplazici mărginiți de un singur strat de celule cuboidale, nucleolii proeminenți, invazia stromei.

Există o serie de forme particulare de carcinom prostatic: adenocarcinoame ductale (endometrioide), carcinoame mucinoase (coloide), cu vacuole, carcinoame cu celule bazale, carcinoame nediferențiate cu celule mici, carcinoame adenoscuamoase, scuamoase, sarcomatoide, uroteliale.

În aprecierea gradului de malignitate al adenocarcinoamelor prostatei, de o largă utilizare se bucură sistemul de gradare Gleason, bazat pe evaluarea aspectelor arhitecturale și a relației structurilor epiteliale maligne cu stroma. Bazat pe acest sistem, carcinoamele prostatei au scoruri cuprinse

între 2 (bine diferențiate) și 10 (slab diferențiate / nediferențiate). Totuși, acest sistem, deși detaliat, cu 9 grade de prognostic, nu se corelează suficient de bine cu evoluția pacienților, astfel că la conferința de consens OMS/ ISUP (International Society of Urological Pathology) din 2014 s-a decis trecerea la un sistem de gradare cu 5 grupe de grad prognostic, care se bazează totuși pe scorul Gleason (Tabel 8). Prin prisma unor studii recente, se pare că acest sistem, aplicabil doar adenocarcinoamelor (se exclud carcinoamele scuamoase, tranziționale, cu celule mici, sarcomatoide etc.) prezintă o acuratețe mai mare în stratificarea prognostică a pacienților cu cancer de prostată.

Grad de prognostic ISUP/OMS	Scor Gleason	Caractere histologice
1	≤6	Glande individuale bine formate
2	3+4=7	Predomină glandele bine formate, la care se asociază o componentă redusă de glande fuzionate/slab formate/agregate cribriforme
3	4+3=7	Predomină glandele fuzionate/slab formate/agregate cribriforme, la care se asociază o componentă redusă de glande bine formate
4	4+4=8	Doar glande fuzionate/slab formate/agregate cribriforme
	3+5=8	Predominant glande bine formate și o componentă redusă fără formare de glande (sau cu necroză)
	5+3=8	Predomină ariile fără formare de glande (sau cu necroză), la care se asociază o componentă redusă de glande bine formate
5	9-10	Fără formare de glande (sau cu necroză), cu sau fără glande fuzionate/slab formate/cribriforme

Tabel 8. Grupe de grad prognostic ale adenocarcinomului de prostată (După OMS, 2016).

În creșterea sa, tumora invadează spațiile perineurale, capsula prostatei, veziculele seminale, vezica urinară și dă metastaze în limfonodulii regionali, în oase (în special în vertebre, coaste, oasele bazinului), în plămân etc.

Puncția-biopsie transrectală, ghidată ultrasonografic, reprezintă metoda cea mai utilizată pentru diagnosticul cancerului de prostată. Reacția

pozitivă pentru PSA și pentru PAP, demonstrată prin tehnici IHC, în celulele focarelor metastatice, reprezintă un indiciu privind originea prostatică a tumorii primare. Acești markeri tumorali sunt crescuți de altfel și în serul bolnavilor cu cancer de prostată.

Majoritatea bărbaților cu vârsta între 50 și 69 de ani (aproximativ 95%), diagnosticați cu cancer de prostată, supraviețuiesc peste 5 ani de la momentul diagnosticului. Pacienții cu risc crescut sunt cei cu PSA seric peste 20, tumori avansate local - T3 sau T4 și cu scor Gleason mai mare sau egal cu 7 (4+3).

Tumorile non-epiteliale ale prostatei sunt rare, fiind reprezentate de leiomioame, proliferări miofibroblastice benigne, leiomiosarcoame, rabdomiosarcoame, limfoame, leucemii, melanoame maligne.