

C.Z.U.: 611.8:611.637

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.29>

ARHITECTURA TĂCUTĂ A PROSTATEI: PERSPECTIVE HISTOLOGICE ASUPRA PEISAJULUI NEURAL

¹Tatiana GLOBALA, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-5317-2776¹Lilian GLOBALA, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0001-9743-1680¹Elina PELIN, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0000-0002-1068-6785¹Pavel GLOBALA, dr. în șt. chim., conf. univ., ORCID: 0000-0001-9399-6473¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, Republica Moldovaemail: tatiana.globa@usmf.md

Rezumat.

Rețeaua neurală a prostatei joacă un rol esențial în controlul funcțiilor glandulare și stromale, iar interacțiunile dintre fibrele nervoase și celulele tumorale pot influența progresia cancerului prostatic. Studiul a inclus 92 de specimene histologice, dintre care 80 de cazuri de cancer de prostată și 12 cazuri control. Materialul a fost procesat prin tehnici convenționale și analizat morfologic și imunohistochimic, utilizând anticorpusul S100 pentru identificarea structurilor nervoase. În prostata normală, rețeaua neurală era bine organizată, cu fibre nervoase fine distribuite periacinar și perivascular, iar structurile de calibru mare se localizau în țesuturile periprostatice. În cazurile maligne, invazia perineurală a fost prezentă în 33,7% dintre cazuri, cu incidență crescută în tumorile slab diferențiate și în carcinoamele non-acinare. Aceasta s-a asociat frecvent cu modificări stromale desmoplazice și prezența embolilor intravasculari. Rezultatele susțin ipoteza unei interacțiuni active între structurile nervoase și microambientul tumoral prostatic, iar invazia perineurală poate reprezenta un marker morfologic relevant pentru evaluarea agresivității tumorale.

Cuvinte cheie: carcinom de prostată, invazie perineurală, S100, stromă,

Summary. The silent architecture of the prostate: histological perspectives on the neural landscape.

The neural network of the prostate plays a key role in regulating glandular and stromal functions, and the interactions between nerve fibers and tumor cells may influence prostate cancer progression. This study included 92 histological specimens, of which 80 were cases of prostate cancer and 12 were controls. The material was processed using conventional techniques and analyzed morphologically and immunohistochemically, with the use of S100 antibody for identifying neural structures. In normal prostate tissue, the neural network was well organized, with fine nerve fibers distributed periacinally and perivascularly, while larger structures were located in the periprostatic soft tissues. In malignant cases, perineural invasion was present in 33.7% of specimens, with increased incidence in poorly differentiated tumors and non-acinar carcinomas. It was frequently associated with desmoplastic stromal changes and the presence of intravascular tumor emboli. These findings support the hypothesis of an active interaction between neural structures and the prostatic tumor microenvironment, and suggest that perineural invasion may represent a relevant morphological marker for assessing tumor aggressiveness.

Keywords: prostate carcinoma, perineural invasion, S100, stroma.

Резюме. Безмолвная архитектура простаты: гистологические перспективы нейронного ландшафта.

Нейронная сеть предстательной железы играет важную роль в регуляции железистых и стромальных функций, а взаимодействие между нервными волокнами и опухолевыми клетками может оказывать влияние на прогрессию рака простаты. В исследование были включены 92 гистологических образца, из которых 80 – случаи злокачественных новообразований предстательной железы и 12 – контрольные образцы. Материал был обработан с использованием стандартных морфологических и иммуногистохимических методов; для выявления нервных структур применялось антитело S100. В нормальной ткани простаты нейронная сеть имела четкую организацию: тонкие нервные волокна располагались периацинарно и периваскулярно, тогда как крупные нервные структуры обнаруживались в околопростатических мягких тканях. В злокачественных случаях периневральная инвазия выявлялась в 33,7% образцов, особенно часто при низкодифференцированных опухолях и неацинарных карциномах. Она часто сочеталась с выраженными десмопластическими изменениями стромы и наличием внутрисосудистых опухолевых эмболов. Полученные результаты подтверждают гипотезу об активном взаимодействии между нервными структурами и опухолевым микроокружением предстательной железы. Периневральная инвазия может рассматриваться как значимый морфологический маркер опухолевой агрессивности.

Ключевые слова: рак предстательной железы, периневральная инвазия, S100, строма.

Introducere.

Prostata este un organ glandular cu o structură histologică complexă, în care componenta nervoasă joacă un rol esențial, dar insuficient documentat. Rețeaua nervoasă a prostatei include fibre simpatice, parasimpatice și senzitive, care contribuie la reglarea secreției și a tonusului muscular prostatic.

Descoperirile recente din domeniul neuroștiințelor oncologice relevă faptul că tumorile nu doar coexistă cu elementele sistemului nervos, ci le pot exploata pentru a susține creșterea, diseminarea și chiar evaziunea imunologică. În cazul carcinomului de prostată, fenomenele precum invazia perineurală, neurogeneza tumorală sau dialogul paracrin între neuroni și celulele neoplazice sunt tot mai bine documentate, modificând paradigmele clasice ale oncogenezei. Studii precum cele realizate de Ayala și colab. (2001) au arătat că țesuturile tumorale de prostată prezintă densități nervoase semnificativ crescute față de cele sănătoase, iar intervențiile asupra inervației pot modifica evoluția tumorală [1].

În ciuda acestor observații, datele histologice detaliate privind organizarea și distribuția componentei nervoase în prostata normală și malign modificată rămân limitate. În acest context, reevaluarea histologică și imunohistochimică a arhitecturii nervoase din prostata umană, atât în starea normală, cât și în condiții de patologie malignă, devine necesară pentru înțelegerea complexității acestui „*peisaj neural tăcut*”.

Scopul acestei lucrări a fost conturarea organizării microanatomice, din perspectiva histologică, a componentei nervoase din prostată și discutarea implicațiilor sale în fiziologia și patologia glandei.

Material și metode.

Studiul a fost realizat pe un lot de 92 de cazuri, dintre care 12 specimene de prostată normală au constituit lotul de control (prelevate de la persoane decedate accidental, fără patologie prostatică evidențiată histologic) și 80 cazuri de carcinom de prostată, incluzând atât forme acinare, cât și carcinoame cu celule mici (non-acinare). Gradarea histologică a adenocarcinoamelor s-a realizat conform scorului Gleason. Lotul malign a fost repartizat astfel:

- adenocarcinom acinar bine diferențiat (G1, Gleason 2–5): 14 cazuri
- adenocarcinom acinar moderat diferențiat (G2, Gleason 6–7): 21 cazuri
- adenocarcinom acinar slab diferențiat (G3, Gleason 8–10): 30 cazuri
- carcinom prostatic non-acinar cu celule mici: 15 cazuri

Țesuturile tumorale au fost obținute prin rezecții chirurgicale (prostatectomii totale sau transuretrale) și au fost fixate în formalină tamponată 10% timp de 48 de ore, apoi incluse în parafină pentru procesare standard histologică. Secțiuni de 5 μm grosime au fost obținute din blocurile de parafină și colorate convențional cu hematoxilină-eozină (HE) pentru evaluarea generală a arhitecturii tisulare, a componentelor stromale și pentru identificarea invaziei perineurale.

Pentru evidențierea structurilor nervoase, a fost utilizată tehnica imunohistochimică cu anticorp anti-S100 (*policlonal, prediluat, Leica Biosystem Newcastle Ltd, Newcastle Upon Tyne, UK*) – marker pentru celule gliale perineurale și Schwann.

Procedura imunohistochimică a inclus deparafinarea, rehidratarea, recuperarea antigenică, blocarea endogenă a peroxidazelor și incubarea cu anticorpi primari, urmată de detecție cu sistemul Bond Polymer Refine Detection System (Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, UK) și vizualizare cu DAB (3,3'-diaminobenzidină). Secțiunile au fost contracolorate cu hematoxilină Mayer.

Evaluarea histologică a fost realizată optic, cu ajutorul microscopelor Nikon Eclipse E600 și Axio Imager A2 (Carl Zeiss Microscopy, Germania), la obiective 10×, 20× și 40×. Analiza a inclus: identificarea și localizarea structurilor nervoase (fibre mici și mari, ganglioni), în raport cu compartimentele glandular și stromal; evidențierea și caracterizarea invaziei perineurale (prezentă/absentă, gradul de implicare); analiza stromei tumorale (prezența fibrelor de collagen, celule fibroblast-like, miofibroblaste, celule musculare netede); identificarea prezenței embolilor tumorali intravasculari și a infiltratului inflamator asociat.

Datele au fost centralizate într-o bază de date Microsoft Excel și analizate descriptiv. S-au calculat frecvențe absolute și relative pentru prezența invaziei perineurale și intensitatea reacției stromale, în corelație cu gradul histologic al tumorii.

Rezultate și discuții.

Examinarea histologică a țesutului prostatic normal a evidențiat o rețea complexă de fibre nervoase, predominant localizată în stroma dintre lobulii glandulari și în apropierea plexurilor vasculare. Structurile nervoase erau reprezentate atât de fibre mielinizate, cât și nemielinizate, evidențiate prin colorare cu hematoxilină-eozină și imunomarcaj S100. În special în zona periferică a prostatei și/sau în țesuturile moi periprostatice, s-a remarcat o densitate mai mare a structurilor nervoase de talie mare (ganglionii nervoși, nervii de diametru mediu), în timp ce fibrele nervoase de dimensiuni mici erau

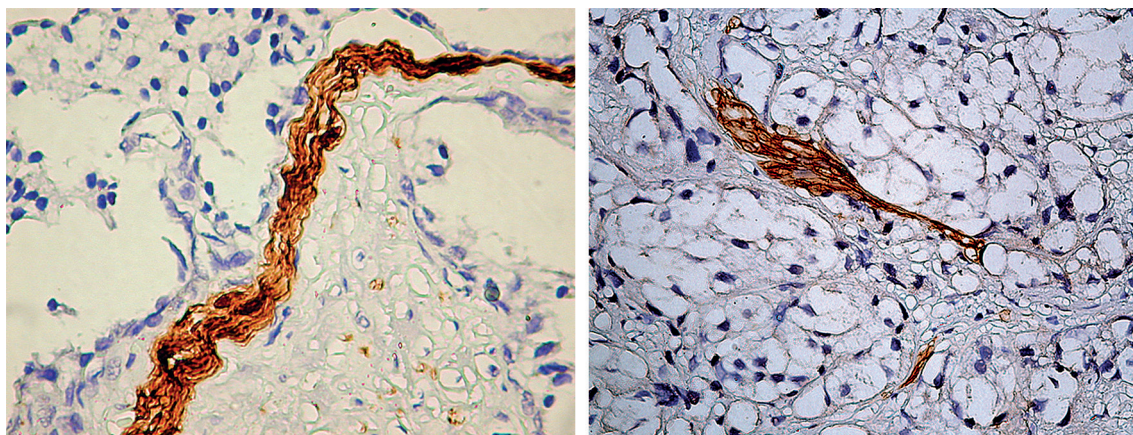


Figura 1. Gliocitele fibrelor nervoase colorate în brun în țesuturile prostatice: a) normale ($\times 20$); b) maligne ($\times 20$). Imunoreacție pentru anti-S100, DAB

Tabelul 1

Relația dintre intensitatea reacției desmoplazice și gradul histologic al tumorii

Grad de diferențiere al carcinomului	Intensitatea reacției desmoplazice			Total
	Redusă	Moderată	Intensă	
G1	7 (50%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	14
G2	4(19%)	14 (66,7%)	3 (14,3%)	21
G3	2 (6,7%)	13 (43,3%)	15 (50%)	30
Carcinom non-acinar	-	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15
Total	13 (16,3%)	36 (45%)	31 (38,7%)	80

G1 – adenocarcinom bine diferențiat , G2 - adenocarcinom moderat diferențiat; G3 - adenocarcinom slab diferențiat.

Tabelul 2

Prezența embolilor intravasculari și invaziei perineurale în dependență de gradul histologic al tumorii

Grad de diferențiere al carcinomului	Emboli intravasculari		Invazie perineurală		Total cazuri
	Absenți	Prezenți	Absentă	Prezentă	
G1	11 (78,6%)	3 (21,4%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	14
G2	15 (71,4%)	6 (28,6%)	17 (81%)	4 (19%)	21
G3	11 (36,6%)	19 (63,4%)	19 (63,4%)	11 (36,6%)	30
Carcinom non-acinar	4 (26,7%)	11 (73,3%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15
Total	41 (51,3)	39 (48,7)	53 (66,3%)	27 (33,7%)	80

G1 – adenocarcinom bine diferențiat , G2 - adenocarcinom moderat diferențiat; G3 - adenocarcinom slab diferențiat.

situate de-a lungul vaselor și acinilor glandulari (periacinar).

Prezența celulelor gliale perineurale a fost confirmată prin expresia intensă a proteinei S100 în jurul axonilor, sugerând o structurare matură și funcțională a acestor unități. Structura glandulară normală nu prezenta invazie sau interacțiune directă cu elemente nervoase, dar a fost observată o proximitate constantă între acinii glandulari și fibrele nervoase, ceea ce întărește ipoteza unui control neurogenic fin asupra secreției și contractilității prostatice (Figura

1). În leziunile proliferative maligne, componenta stromală a suferit modificări semnificative: s-a remarcat o creștere a proporției fibroblastelor și miofibroblastelor, în detrimentul celulelor musculare netede, care au fost fie izolate, fie absente. Fibrele de collagen au devenit fie intens fragmentate și subțiri, fie, în unele zone, mature și condensate.

Substanța fundamentală abundentă și edematoasă era predominantă în ariile de invazie tumorală, sugerând o reacție desmoplazică activă, asociată cu agresivitatea locală (Tabelul 1).

În cazul țesutului tumoral provenit de la pacienți cu carcinom de prostată, s-a observat o modificare semnificativă a peisajului neural (Tabelul 2). Invazia perineurală (PNI) a fost prezentă în 33,7% dintre cazurile studiate, cu o incidență mai mare în adenocarcinoamele acinare slab diferențiate (G3: 36,6%) și în carcinomul non-acinar cu celule mici (66,7%). Acest tip de invazie a fost caracterizat morfologic prin circumscrierea completă sau parțială a fasciculelor nervoase de către celule tumorale, observabilă atât la colorație cu hematoxilină-eozină, cât și prin imunohistochimie anti-S100. Unele fascicule nervoase păreau deformate sau comprimate, iar în ariile adiacente a fost observată o proliferare stromală intensă, cu aspect desmoplazic moderat până la sever, în funcție de gradul histologic tumoral. Rezultatele studiului nostru au evidențiat o asociere între gradul scăzut de diferențiere și intensificarea invaziei perineurale, confirmând literatura recentă care corelează PNI cu un fenotip tumoral agresiv.

Imunomarcajul pentru S100 a confirmat integritatea structurală a axonilor în multe cazuri, în ciuda infiltrării neoplazice. Unele structuri nervoase prezentau însă semne de degenerescență, precum fragmentarea axonilor și rarefierea învelișului perineural, sugerând un efect citotoxic sau mecanic al invaziei tumorale. Mai mult, celulele tumorale din jurul nervilor exprimau un fenotip morfologic mai agresiv, ceea ce sugerează că microambientul neural ar putea favoriza invazia tumorală.

Rezultatele obținute confirmă faptul că, în adenocarcinomul de prostată, sistemul nervos periferic devine un vector de invazie tumorală, nu doar un element pasiv. Fibrele nervoase invadate erau adesea înconjurate de o stromă remodelată, cu inflamație focală de tip limfo-histiocitar, sugerând că nervii pot juca un rol activ în remodelarea microambientului tumoral, posibil prin secreția de factori neurotrofici și proangiogenici.

Prezența embolilor tumorali intravasculari însoțită de invazia perineurală (Tabelul 2), observate în același specimen, susține ideea unui microambient stromal permisiv pentru diseminare, ceea ce accentuează valoarea prognostică negativă a acestor caracteristici histologice.

Rezultatele studiului nostru confirmă și extind observațiile din literatura de specialitate privind organizarea rețelei neuronale și a componentelor stromale ale prostatei, atât în condiții normale, cât și în context malign. Studiile morfologice anterioare au demonstrat că prostata normală este bogat inervată, în special de fibre simpatice și parasimpatice, care reglează secreția, tonusul stromal și vascularizația locală [2]. Observațiile noastre sunt în concordanță cu

aceste date, demonstrând localizarea fibrelor nervoase de calibr mic în stromă, predominant periacinar și perivascular, fără semne de discontinuitate sau alterare structurală, în timp ce nervii de calibr mare și ganglionii nervoși erau situați la periferia prostatei și în țesuturile periprostatice. Aceste caracteristici susțin ideea unui control neurogenic fin asupra secreției, vascularizației și homeostaziei stromale [1].

În ceea ce privește invazia perineurală în adenocarcinomul prostatic, literatura o recunoaște drept un marker histologic de agresivitate tumorală și un factor independent de prognostic negativ [2, 4]. În acord cu aceste date, și studiul nostru a identificat o incidență crescută a invaziei perineurale în tumorile slab diferențiate și în carcinomul cu celule mici. Unele fibre prezentau aspecte de degenerescență, indicând un posibil impact distructiv al invaziei tumorale.

Datele noastre susțin, de asemenea, ipoteza unui dialog bidirecțional între sistemul nervos periferic și celulele tumorale, teoretizată în lucrări recente care sugerează că nervii periferici pot secreta factori neurotrofici cu rol în progresia tumorală, cum ar fi NGF sau GDNF [5]. În timp ce alte studii au raportat neurogeneză reactivă în jurul tumorilor prostatice [6], în studiul nostru nu au fost identificate zone cu densificare neuronală, ci mai degrabă semne de agresiune tumorală asupra fibrelor deja existente.

Un aspect mai puțin documentat în literatura curentă, dar evidențiat în studiul nostru, este asocierea frecventă morfologică dintre invazia perineurală și remodelarea stromală activă: pierderea celulelor musculare netede, proliferarea fibroblastelor și miofibroblastelor, aspecte evidențiate și în alte studii care analizează microambientul tumoral prostatic [7]. Aceste transformări definesc o reacție desmoplazică ce se corelează cu gradul de diferențiere tumoral, fiind mai intensă în cazurile G3, fenomen documentat și de alți autori [8]. Totuși, spre deosebire de studiile care evidențiază o densificare neuronală peritumorală ca urmare a atragerii axonilor prin factori neurotrofici secretați de tumori, în cazul nostru, invazia perineurală s-a asociat mai degrabă cu modificări degenerative ale fibrelor invadate, fără evidențe clare de neurogeneză reactivă.

În plus, identificarea embolilor tumorali intravasculari în cazurile cu PNI susține ideea că nervii și vasele pot constitui rute alternative de invazie și diseminare tumorală, fenomen observat frecvent în carcinomul cu celule mici [9]. Acest lucru poate reflecta un fenotip tumoral mai invaziv și sistemic, compatibil cu biologia carcinomului neuroendocrin.

Prin confruntarea datelor obținute cu cele din literatura de specialitate, se evidențiază o convergență

solidă asupra rolului invaziei perineurale în progresia tumorală, dar și diferențe notabile privind morfologia stromală și neuro-vasculară asociată, ceea ce sugerează existența unor subtipuri morfologice distincte cu comportament biologic diferențiat.

Rezultatele studiului nostru aduc dovezi morfologice solide în sprijinul ipotezei că structurile nervoase și stromale nu sunt simple victime ale invaziei tumorale, ci pot reprezenta actori activi în progresia cancerului de prostată. Integrarea acestor aspecte în scorurile prognostice și în strategiile terapeutice personalizate (ex. prostatectomie cu conservare nervoasă) ar putea contribui la îmbunătățirea managementului oncologic al pacientului cu cancer de prostată.

Concluzii.

Studiul de față evidențiază complexitatea arhitecturii neuronale și stromale a prostatei, atât în condiții fiziologice, cât și în context malign. Invazia perineurală în adenocarcinomul prostatic reflectă o interacțiune activă între celulele tumorale și rețeaua neurală locală, asociată cu remodelare stromală și agresivitate crescută. Astfel, arhitectura „tăcută” a prostatei, dominată de interacțiuni neuro-stromale subtile, se dovedește a fi un element-cheie în înțelegerea progresiei tumorale și o potențială țintă în abordările terapeutice viitoare.

Bibliografie.

1. Ayala GE, Wheeler TM, Shine HD, Schmelz M, Frolov A, Chakraborty S, Rowley DR. *In vitro dorsal root ganglia and human prostate cell line interactions: redefining perineural invasion in prostate cancer*. Prostate. 2001;49(3):213–223.
2. Lang RJ, Hashitani H, Tonta MA. *Role of autonomic nerves in controlling prostate function and development of benign prostatic hyperplasia*. Auton Neurosci. 2006;126–127:219–229.
3. Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA. *Multiple measures of perineural invasion for prediction of biochemical recurrence after prostatectomy: An analysis of 423 cases*. Am J Clin Pathol. 2003;119(1):28–34.
4. Debelec-Butuner B, Alapinar C, Varisli L, Erbaykent-Tepedelen B, Gonen-Korkmaz C. *Targeting cancer cell–stromal cell interactions in the tumor microenvironment of prostate cancer*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2014;24(1):1–16.
5. Morrissey C, Vessella RL. *The role of tumor microenvironment in prostate cancer bone metastasis*. J Cell Biochem. 2007;101(4):873–886.
6. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, Frenette PS. *Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression*. Science. 2013;341(6142):1236361.
7. Zeng Q, Chen S, You Z, Yang F, Carey TE, Saims D. *Invadopodia and enhanced invasion of cancer cells induced by prostate cancer-derived pro-invasive factors*. Mol Cancer Res. 2008;6(3):359–369.
8. De Wever O, Mareel M. *Role of tissue stroma in cancer cell invasion*. J Pathol. 2003;200(4):429–447.
9. Comperat E, Camparo P, Roupret M, Larousserie F, Philippe M, Sèbe P, et al. *Small cell carcinoma of the prostate: A histological and immunohistochemical study of 20 cases*. Histopathology. 2012;61(4):600–607.