



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2016

« CANCER DE PROSTATE : NOUVEAUTES OMS 2016 »

7 NOVEMBRE 2016

Coordination : Sophie FERLICOT

Avec la participation de :

Eva COMPERAT, Gaëlle FROMONT-HANKARD, Xavier LEROY

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 3 |
| Cas N°01 : Adénocarcinome prostatique bilatéral de score de Gleason 8 (4 + 4) Eva Comperat | 4 |
| Cas N°02 : Adénocarcinome prostatique variante pléomorphe Eva Comperat | 8 |
| Cas N°03 : Carcinome intraductal de la prostate Sophie Ferlicot | 11 |
| Cas N°04 : Adénocarcinome prostatique mucineux Xavier Leroy | 17 |
| Cas N°05 : Adénocarcinome prostatique avec modifications post-radiothérapie Xavier Leroy | 21 |
| Cas N°06 : Adénocarcinome prostatique avec différenciation neuroendocrine partielle Gaëlle Fromont | 25 |
| Cas N°07 : Sarcome stromal de bas grade Gaëlle Fromont | 29 |
| Cas N°08 : Adénocarcinome prostatique de type acinaire, de score de Gleason 6 Sophie Ferlicot | 34 |

La classification OMS 2016 des tumeurs prostatiques : ce qui a changé

Douze ans se sont écoulés depuis la dernière classification OMS des tumeurs de prostate. De nouvelles connaissances tant dans le domaine de la pathologie que de la génétique ont émergé. Nous allons aborder les principales modifications apparues dans ce nouveau fascicule par rapport à celui de 2004.

L'un des changements majeurs est la révision du score de Gleason validé à Chicago en 2014 par l'ISUP (International Society of Urological Pathology). Les aspects morphologiques suivants doivent être gradés 4 : glandes cribriformes, glandes mal définies, glandes de morphologie gloméruloïde. Les aspects mucineux doivent être gradés selon l'architecture prédominante observée. Le concept de grading a également évolué : les grades 1 et 2 soit des scores de Gleason 2 à 5 ne sont quasiment plus utilisés et un score de Gleason 6 correspond au score le moins élevé. Ceci a conduit à l'adoption d'un nouveau système de grading en 5 groupes pronostiques.

De nouvelles entités et variantes ont été incorporées comme le carcinome intraductal et les variantes acinaires de type pléomorphe ou microkystique ; d'autres ont été modifiées comme la classification des tumeurs neuro-endocrines.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Depuis la généralisation du dosage du taux de PSA, la proportion de cancers dits indolents a augmenté. Ceci a conduit à proposer pour certains patients une surveillance active comme alternative thérapeutique afin d'éviter un sur-traitement. Cette stratégie thérapeutique repose sur une sélection de patients à faible ou très faible risque évolutif, basée notamment sur des critères pathologiques qui doivent apparaître sur le compte-rendu des biopsies prostatiques réalisées.

Cas N°01 Eva Compérat

Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

Renseignements cliniques

Un homme de 59 ans consulte en urologie pour une élévation du taux de PSA à 8.9 ng/ml. A l'IRM, lésion à droite : les biopsies prostatiques ciblées au niveau du lobe droit permettent de conclure à un adénocarcinome de score de Gleason 7 (3+4) (groupe 2 OMS 2016). Décision de prostatectomie radicale (PR) avec curage ganglionnaire.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique bilatéral, de score de Gleason 8 (4 + 4).

Les limites de résection passent en zone saine. Présence d'un envahissement tumoral de l'espace péri-prostatique et des vésicules séminales.

pTNM 2009 (OMS 2004) : pT3b N1 R0.

Description macroscopique

- Poids : 45 g,
- Taille de la pièce : 6 x 4 x 3,5 cm,
- Vésicule séminale droite : 4 cm,
- Vésicule séminale gauche : 5 cm, les deux vésicules séminales ont un aspect dilaté.
- Autre : présence d'un tissu adipeux au niveau de la base droite.

Description histologique

Type de la tumeur : adénocarcinome prostatique.

Score de Gleason : 8 (4+4).

Extension de la tumeur : bilatérale jusqu'aux vésicules séminales.

Engainements péri-nerveux : oui.

Emboles vasculaires : oui, nombreux.

Envahissement de l'espace péri-prostatique : présent, médio-prostatique et vers la base droite sur 2 x 0,8 x 1 cm.

PIN de haut grade : non.

Inflammation : non.

Paroi urétrale : saine.

Recoupes urétrales supérieure et inférieure : saines.

Vésicule séminale et canal déférent droits : envahis.

Vésicule séminale et canal déférent gauches : envahis.

Limites de résection chirurgicale : saines.

Foyer le plus volumineux : tumeur occupe la quasi-totalité de la prostate sur 4,5 x 1 x 2 cm.

Multifocale : non, tumeur confluyente.

Autre : la tumeur occupe la quasi-totalité de la prostate, s'étend à la base ainsi qu'à la base des deux vésicules séminales.

Commentaires

Dans les descriptions originales du système de grading proposé par Gleason, le Gleason grade (GG) 3 incluait des glandes tumorales cribriformes de petite et de grande taille. Dans le GG 3, elles étaient plutôt de contours bien délimités et arrondies, tandis que dans le GG4, ces glandes avaient des contours irréguliers et anguleux. Néanmoins, les études manquaient concernant l'évaluation du pronostic exact de ces différents aspects.

En 2005, l'International Society of Urological Pathology (ISUP) à l'issue d'un meeting de consensus proposait des critères mieux définis afin de mieux caractériser les différents grades de Gleason et en particulier les éléments devant permettre de différencier les aspects cribriformes des GG3 et GG4 [1]. La définition du caractère cribriforme du GG3 était restreint aux aspects suivants : des glandes (cribriformes) de petite taille avec des contours lisses et réguliers et des lumières régulières. En 2008, au cours d'une étude inter-observateurs, les auteurs trouvaient seulement 1 cas de GG3 cribriforme sur 3590 cancers de la prostate. Ils en concluaient donc soit qu'il y avait une mauvaise interprétation des critères soit que les pathologistes n'appliquaient pas tous les mêmes critères [2]. En 2010, une nouvelle étude montrait que des aspects cribriformes dans des PR étaient les plus forts critères morphologiques prédictifs d'une rechute biologique après chirurgie. De plus, dans cette étude, les glandes de petite taille avaient le même taux de rechute biologique que celles de grande taille [3]. En 2014, plusieurs articles montraient qu'il y avait une association significative nette entre i) une rechute biologique ii) un envahissement de l'espace péri-prostatique, iii) des limites chirurgicales positives, iv) des métastases à distance v) des décès spécifiques au cancer de la prostate et la présence d'aspects cribriformes.

Lors d'une nouvelle réunion de consensus en novembre 2014, les délégués convoqués par l'ISUP ont à la lecture de ces résultats voté à l'unanimité que tout aspect cribriforme sans comédonécrose devait être considéré comme GG4 [4, 5, 6].

Les aspects gloméruloïdes constituent un autre problème dans le cancer de la prostate. La glomérulation correspond à des glandes dilatées, avec des aspects cribriformes ou des projections épithéliales en touffes qui s'étendent dans la lumière sans atteindre l'extrémité opposée de la glande. Ces aspects évoquent les glomérules rénaux d'où leur nom.

Lors de la conférence de 2005, aucun consensus n'avait été trouvé quant à la valeur significative et la correspondance dans le grading de Gleason de ces aspects [1]. Un

pathologiste sur deux environ avait alors préféré ne pas attribuer de grade à ces aspects, dont le comportement biologique n'était pas clairement déterminé, en particulier lorsque ces aspects gloméruloïdes étaient observés dans des glandes de petite taille. L'autre moitié des pathologistes considérait cependant déjà à l'époque que ces aspects devaient correspondre à un GG4.

Une étude de 2009 montrait que 84% des aspects gloméruloïdes étaient associés à d'autres aspects de $GG \geq 4$ [6]. Dans cette étude, il était également montré qu'il existait des faits de passage entre des aspects gloméruloïdes et des aspects cribriformes GG4. Dès lors au cours de la réunion de 2014, l'unanimité des participants recommandait de considérer les aspects gloméruloïdes comme GG4.

Une étude de 2016 montrait que la concordance entre observateurs pour l'attribution de grade 4 était la meilleure dans le cas de glandes cribriformes ou gloméruloïdes (versus aspects de fusion et glandes mal formées) [7].

Ces glandes tumorales expriment les mêmes marqueurs que d'autres cancers de la prostate, une perte de la p63 est également observée. En cas de conservation des cellules basales dans un foyer cribriforme, le diagnostic différentiel avec un carcinome intraductal doit être envisagé.

En ce qui concerne la biologie moléculaire de ces lésions, il n'existe que très peu de données. Une étude de 1997 avait montré qu'il existait des copies supplémentaires de c-myc et des gains des chromosomes 10 et 12 au sein des foyers cribriformes [8].

En revanche, alors que la perte de PTEN est un facteur de mauvais pronostic au cours d'un cancer de prostate, cette perte n'a pas été retrouvée de façon spécifique pour les aspects cribriformes ou gloméruloïdes [9].

Au total, il est donc recommandé par la communauté internationale de classer les aspects cribriformes et gloméruloïdes comme GG4. Il convient de même d'informer les urologues et oncologues afin qu'ils puissent reconnaître des cancers de prostate potentiellement plus agressifs.

REFERENCES

- [1] Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-42.
- [2] Latour M, Amin MB, Billis A, Egevad L, Grignon DJ, Humphrey PA, et al. Grading of invasive cribriform carcinoma on prostate needle biopsy: an interobserver study among experts in genitourinary pathology. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1532-9.
- [3] Iczkowski KA, Torkko KC, Kotnis GR, Wilson RS, Huang W, Wheeler TM, et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome. *Am J Clin Pathol* 2011;136:98-107.
- [4] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.
- [5] Kir G, Sarbay BC, Gümüş E, Topal CS. The association of the cribriform pattern with outcome for prostatic adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 2014;210:640-4.
- [6] Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, van der Kwast TH, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol* 2016;29:630-6.
- [7] Kweldam CF, Nieboer D, Algaba F, Amin MB, Berney DM, Billis A, et al. Gleason grade 4 prostate adenocarcinoma patterns: an interobserver agreement study among genitourinary pathologists. *Histopathology* 2016;69:441-9.
- [8] Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG. Detection of chromosomal anomalies and c-myc gene amplification in the cribriform pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma by fluorescence in situ hybridization. *Mod Pathol* 1997;10:1113-9.
- [9] Zafarana G, Ishkanian AS, Malloff CA, Locke JA, Sykes J, Thoms J, et al. Copy number alterations of c-MYC and PTEN are prognostic factors for relapse after prostate cancer radiotherapy. *Cancer* 2012;118:4053-62.

Cas N°02 Eva Compérat

Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

Renseignements cliniques :

Patient de 81 ans, découverte d'un cancer de la prostate en 2001, refusant tout traitement, cT3 avec vésicules séminales envahies et ganglions métastatiques sur l'IRM. Scintigraphie osseuse négative en 2012. Développement endovésical de la tumeur nécessitant une pose d'une sonde JJ bilatérale car obstruction. Nouvelle résection après radiothérapie à visée hémostatique en 2013. Repousse et caillotage 6 semaines après la résection macroscopiquement complète en 2014. Patient multimétastatique et décès en 2014.

Diagnostic en 2013

Adénocarcinome prostatique peu différencié d'aspect atypique et pléomorphe, agressif avec des secteurs totalement dédifférenciés.

Description macroscopique

Volumineuse masse (IRM) envahissant le tissu péri-prostatique et les 2 uretères.

Description histologique

Une cinquantaine de copeaux.

La totalité des copeaux est occupée par une prolifération carcinomateuse polymorphe. Il existe des secteurs avec des grandes cellules géantes totalement atypiques avec des mitoses atypiques (plus de 50 mitoses pour 10 champs au grossissement 40). Il existe une différenciation cartilagineuse. Dans d'autres secteurs, on observe des amas de cellules claires. Le muscle est infiltré, là où il est encore visible.

Étude immunohistochimique : p504s expression variable selon le degré de différenciation, CK7 négative et p63 négative.

Commentaires

Le carcinome de la prostate de type pléomorphe à cellules géantes est un diagnostic rare. Cette entité a été ajoutée dans la classification OMS 2016 et fait partie des adénocarcinomes acinaires [1]. Peu de cas ont été rapportés, on en dénombre seulement 10 dans la littérature anglo-saxonne. La première description date de 1996 [2], puis une autre description en 2005 [3]. En 2006, une étude a rassemblé 6 cas et cette étude reste la plus grande depuis [4]. Histologiquement, ces tumeurs sont caractérisées par un pléomorphisme cytonucléaire marqué. Les cellules sont de grande taille mono- ou multinucléées. Leur cytoplasme est abondant volontiers éosinophile. Les mitoses sont nombreuses et souvent atypiques. Les cellules tumorales se disposent en nappes peu cohésives. La nécrose peut être abondante. En

général, il s'agit de lésions non inflammatoires. L'aspect est manifestement celui d'une lésion de haut grade.

Dans certains cas, une association avec un cancer plus classique peut être observée, la plupart du temps de Gleason élevé. Des associations avec une tumeur neuroendocrine, un carcinome épidermoïde, ou un carcinome intraductal sont rapportées. Dans le cas présenté, aucune autre composante que la composante pléomorphe n'était présente ce qui peut rendre le diagnostic difficile. D'autant plus et à cause de leur différenciation atypique, les cellules peuvent présenter des expressions antigéniques inhabituelles. Néanmoins, ces tumeurs restent le plus souvent positives pour AE1/3, bien que perdant l'expression du PSA. L'expression de la racémase est mal connue. Dans le cas présenté ici, cette expression se faisait de façon hétérogène selon le degré de différenciation. Un marquage par HOXB13, un marqueur du tissu prostatique sain et tumoral est, dans notre expérience limitée, un excellent outil pour évoquer une origine prostatique [5].

Dans l'histoire de la maladie on peut parfois observer des antécédents d'hormonothérapie ou de radiothérapie. Notre cas, avec un patient non traité (en 2013 au moment du diagnostic présenté ici) reste plutôt l'exception.

Les métastases d'un autre cancer à cellules pléomorphes comme ceux d'origine pulmonaire ou pancréatique constituent des diagnostics différentiels classiques. Des aspects fusiformes peuvent être observés dans des formes très avancées, mais ils ne représentent habituellement qu'un contingent mineur de la lésion. Dans le cas contraire, une tumeur sarcomatoïde voire un sarcome doivent être exclus. Ces lésions doivent également être distinguées des formes avec différenciation ostéoclastique ou trophoblastique. Enfin, le carcinome urothélial avec aspects pléomorphes constitue sans doute le diagnostic différentiel le plus fréquent, notamment en cas de résection trans-urétrale.

Les caractéristiques morphologiques du carcinome pléomorphe en font une entité assez distincte des autres carcinomes de la prostate. Il est cependant important d'en reconnaître l'origine prostatique, afin de ne pas proposer des traitements inadaptés (en cas de confusion avec un carcinome urothélial par exemple) et parce que des traitements efficaces, comme une hormonothérapie voire une chimiothérapie, peuvent être proposés même lorsque le stade est très évolué comme c'était le cas de notre tumeur. En effet, il s'agit en général de formes histologiques observées dans des cancers de prostate avancés, la plupart du temps métastatiques. Il est également primordial de reconnaître toute autre composante présente dans ce type de tumeur, surtout en cas de contingent neuroendocrine.

Comme les autres carcinomes à cellules géantes pléomorphes que l'on peut observer dans d'autres sites, il s'agit de tumeurs particulièrement agressives. Dans l'étude de Lopez-Beltran, la survie des deux patients était de 6 et 9 mois. Dans l'étude de Parwani, quatre malades décédaient de leur cancer, deux malades présentaient une survie supérieure à un an. Dans notre cas, la survie a été de 2 ans [3,4].

Il est donc important de reconnaître l'origine prostatique de la tumeur, afin de permettre un traitement adapté de ces malades.

REFERENCES

- [1] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- [2] Mai KT, Burns BF, Morash D. Giant-cell carcinoma of the prostate. *J Urol Pathol* 1996;5:167-74.
- [3] Lopez-Beltran A, Eble JN, Bostwick DG. Pleomorphic giant cell carcinoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:683-5.
- [4] Parwani AV, Herawi M, Epstein JI. Pleomorphic giant cell adenocarcinoma of the prostate: report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1254-9.
- [5] Varinot J, Cussenot O, Roupret M, Conort P, Bitker MO, Chartier-Kastler E, et al. HOXB13 is a sensitive and specific marker of prostate cells, useful in distinguishing between carcinomas of prostatic and urothelial origin. *Virchows Arch* 2013;463:803-9.

Cas N°03 Sophie Ferlicot

CHU de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre

Renseignements cliniques

Un homme de 80 ans consulte en urologie pour des troubles urinaires du bas appareil à type de dysurie. Le taux de PSA sérique est de 0,342 ng/ml. L'échographie réalisée montre une prostate de 76g. Décision d'adénomectomie prostatique par voie haute.

Diagnostic

Carcinome intraductal de la prostate.

Description macroscopique

La pièce opératoire est parvenue en 2 fragments pesant au total 24g et mesurant respectivement 4 x 3,5 cm et 3,5 x 3 cm. A la coupe, on observe des formations nodulaires et quelques remaniements kystiques.

Description histologique

Sur ce prélèvement, en dehors de lésions d'hyperplasie adénomyomateuse et d'un nodule stromal, on observe plusieurs glandes de taille augmentée dont la lumière est tantôt partiellement comblée par une prolifération de cellules néoplasiques aux atypies marquées d'architecture cribiforme lâche, tantôt d'architecture solide. La quasi-totalité des lumières glandulaires sont centrées par de la comédonécrose. Quelques mitoses sont visualisées. La couche de cellules basales est conservée. Il n'est pas visualisé de composante adénocarcinomateuse invasive.

Evolution

Le scanner abdomino-pelvien a révélé des lésions secondaires osseuses, vertébrales et du bassin sans menace médullaire ou de tassement. Une hormonothérapie a été débutée par Enantone et Casodex. Le patient est décédé 15 mois après son diagnostic.

Commentaires

Définition : Le carcinome intraductal est reconnu comme une nouvelle entité dans la classification OMS 2016 [1]. Sa définition est la suivante : il s'agit d'une prolifération épithéliale néoplasique intra-acinaire ou intra-canalair qui présente certaines caractéristiques morphologiques des lésions de néoplasie intra-épithéliale (PIN) de haut grade avec des atypies cytologiques et architecturales plus marquées, typiquement associée à un adénocarcinome prostatique de grade et de stade élevés [1].

Classiquement, le carcinome intraductal est observé dans l'évolution tardive d'un adénocarcinome prostatique, correspondant à une extension tumorale dans les canaux d'un carcinome infiltrant de haut grade. Cependant, dans une minorité de cas, le carcinome

intraductal pourrait correspondre à une lésion précurseur d'une forme invasive sur la constatation de l'absence de composante invasive sur 10% des pièces de prostatectomie radicale après diagnostic de carcinome intraductal sur biopsies [2].

Epidémiologie : Son incidence est rare sur biopsies : l'incidence globale est de 2,8% dans une série prospective de plus de 1000 biopsies prospectives [3] et chute entre 0,06 à 0,26% en tant que forme isolée sans composante invasive [2-4]. En cas d'adénocarcinome prostatique invasif sur biopsies, l'incidence du carcinome intraductal est plus élevée aux environs de 10% [3].

Aspects histologiques : Plusieurs équipes ont décrit différents critères morphologiques permettant de faire le diagnostic de carcinome intraductal. McNeal et Yemoto ont défini le carcinome intraductal sur pièces de prostatectomie comme soit un comblement complet des lumières canalaire et acinaire par des travées de cellules épithéliales malignes soit des canaux renfermant une prolifération dense d'architecture cribriforme ou solide avec persistance des cellules basales [5]. Dix ans après cette publication, Guo et Epstein ont affiné les critères diagnostiques du carcinome intraductal sur biopsies et ont proposé la définition suivante : présence de cellules épithéliales malignes comblant les grands canaux et acini prostatiques avec persistance des cellules basales ; et soit (1) une architecture solide ou cribriforme dense soit (2) une architecture cribriforme lâche ou micropapillaire avec dans ce dernier cas soit des atypies nucléaires marquées soit de la comédonécrose non focale [4]. Plus récemment, Cohen et al. a proposé une série de 5 critères majeurs dont les 4 premiers sont toujours présents (taille des glandes mesurant au moins 2 fois la taille des glandes normales, conservation des cellules basales, cellules cytologiquement malignes, cellules comblant la lumière glandulaire et comédonécrose) et 3 critères mineurs (glandes avec ramifications à angle droit, glandes arrondies à contours lisses, présence de 2 populations cellulaires tumorales : l'une périphérique externe composée de cellules de grande taille, pléomorphes avec activité mitotique et faiblement positives pour le PSA et la seconde centrale composée de cellules cubiques, monomorphes, fortement marquées avec le PSA) [6]. Le carcinome intraductal ne se grade pas [1].

L'équipe de Magers et al. a proposé des recommandations pour le pathologiste sur la formulation du compte-rendu des biopsies prostatiques avec carcinome intraductal, résumées dans le tableau n°1 [7]. Ces auteurs incluent le carcinome intraductal dans l'évaluation du pourcentage d'extension tumorale. Sur les pièces de prostatectomie radicale, il faut également mentionner la présence de carcinome intraductal car il s'agit d'un critère pronostique péjoratif indépendant [7].

Tableau 1 : Recommandations pour la formulation du compte-rendu pathologique des biopsies prostatiques avec carcinome intraductal. D'après Magers et al. [7]

| Lésions observées | Conclusion du compte-rendu | Immuno-histochimie | Prise en charge |
|--|---|--|--|
| Cancer invasif score de Gleason 8 à 10 + CID | Cancer invasif score de Gleason 8 à 10 + CID | Non nécessaire | Traitement radical immédiat |
| Cancer invasif score de Gleason 7 + CID | Ajouter commentaire que le CID est souvent associé à un cancer invasif de haut grade | Oui pour différencier CID / cancer invasif | Traitement radical immédiat recommandé |
| Cancer invasif score de Gleason 6 + CID | Ajouter commentaire que le CID est souvent associé à un cancer invasif de haut grade et que le cancer bien différencié peut correspondre à un nodule séparé | Oui pour différencier CID / cancer invasif | Soit traitement radical immédiat recommandé, soit rebiopsies dans les 3 mois |
| CID isolé | Ajouter commentaire que le CID est souvent associé à un cancer invasif de haut grade | Oui si doute sur composante invasive | Soit traitement radical immédiat recommandé, soit rebiopsies dans les 3 mois |
| Lésion cribriforme atypique | Mentionner après « lésion cribriforme atypique » que l'on ne peut exclure un CID | Oui si doute sur composante invasive | Rebiopsies dans les 3 mois |

CID : Carcinome intraductal

Les lésions qui ne remplissent pas tous les critères diagnostiques de carcinome intraductal sont dénommées « lésions cribriformes atypiques » et nécessitent de nouvelles biopsies. L'équipe de Morais et al. a suivi 60 patients avec un diagnostic de prolifération intraductale

atypique : environ 50% d'entre eux avaient un adénocarcinome invasif sur les biopsies itératives. Parmi ces patients, 47% présentaient un score de Gleason ≥ 7 [8].

Diagnostics différentiels : Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec 4 autres diagnostics : PIN de haut grade, adénocarcinome prostatique cribriforme, adénocarcinome ductal et carcinome urothélial [7].

- Il est essentiel de distinguer le carcinome intraductal des lésions de **PIN de haut grade** car la prise en charge est totalement différente. Les glandes avec PIN de haut grade sont de taille normale, à contours réguliers. Les cellules tumorales renferment un noyau ne dépassant pas 2 à 3 fois la taille d'un noyau normal et présentent des atypies nucléaires relativement uniformes comparées au pléomorphisme du carcinome intraductal. Les mitoses sont rares et la comédonécrose non focale n'est pas observée dans les lésions de PIN de haut grade. En immunohistochimie, le marquage avec p63 n'aidera pas à la distinction entre ces 2 entités qui conservent toutes deux au moins partiellement des cellules basales. Plus utile, l'immunomarquage PTEN et ERG montrera dans les carcinomes intraductaux une perte d'expression cytoplasmique de PTEN dans environ 68% des cas et une expression d'ERG dans environ 44% des cas contrairement aux lésions de PIN de haut grade qui ne montrent pas de perte d'expression de PTEN et pas d'expression d'ERG [8].
- La distinction avec un **adénocarcinome prostatique cribriforme** de grade de Gleason 4 ou 5 repose essentiellement sur l'absence de cellules basales. Cependant, dans la mesure où le carcinome intraductal de la prostate est presque toujours associé à un carcinome invasif, la distinction entre ces 2 entités est de moindre conséquence concernant la prise en charge du patient.
- **L'adénocarcinome ductal** est caractérisé par des papilles avec des axes conjonctivo-vasculaires et/ou une architecture cribriforme constituée de cellules épithéliales cylindriques hautes pseudostratifiées. Ce type d'adénocarcinome peut également se propager sous la forme d'une composante intraductale.
- **Le carcinome urothélial** avec extension intracanalair peut être le plus souvent différencié du carcinome intraductal sur les caractéristiques morphologiques (cellules tumorales pléomorphes) et le contexte clinique. L'immunohistochimie permettra le diagnostic final (p63 et GATA3 sont positifs dans les carcinomes urothéliaux).

Pronostic : Le carcinome intraductal est corrélé à un score de Gleason élevé, à un stade pTNM élevé, à un volume tumoral important, à une probabilité plus fréquente d'infiltration

tumorale des vésicules séminales, à la survenue de métastases ganglionnaires et à une rechute biochimique précoce [1,3,9,10].

Cohen et al. a montré que la présence de carcinome intraductal sur les biopsies était un paramètre qui dépassait les autres paramètres clinico-pathologiques habituels comme le taux de PSA et le score de Gleason [9]. Robinson et Epstein ont étudié une série de 66 patients avec carcinome intraductal sur biopsies dont 23 ont bénéficié d'une prostatectomie radicale [2]. Sur les 21 pièces opératoires relues, 38% des cas étaient pT3a et 14% pT3b. Le score de Gleason était d'au moins 7 avec un contingent de grade 5 dans quasi 50% des cas. Huit patients ont progressé après la fin du traitement (4 patients avec métastases osseuses à distance et 4 patients en rechute biochimique). Ils ont souligné également que la présence de carcinome intraductal sans composante invasive était associée à une évolution clinique péjorative [2].

Caractéristiques moléculaires : Les marqueurs PTEN et ERG peuvent être utiles en immunohistochimie pour la distinction entre carcinome intraductal et lésions de PIN de haut grade : le carcinome intraductal montre habituellement une perte d'expression cytoplasmique de PTEN et une expression d'ERG [8]. Ces données renforcent l'hypothèse que le carcinome intraductal représente un évènement tardif de l'évolution d'un cancer prostatique car la perte d'expression de PTEN a été associée à des cancers plus agressifs.

Points importants à retenir

- Le carcinome intraductal est une nouvelle entité dans l'OMS 2016.
- Aucun grade spécifique n'est donné au carcinome intraductal.
- Son incidence est rare.
- La présence de lésions de carcinome intraductal isolé sans composante invasive sur biopsies prostatiques nécessite le commentaire suivant du pathologiste : entité souvent associée à un carcinome invasif de grade élevé et de volume tumoral important.
- Le principal diagnostic différentiel est avec celui de lésions de PIN de haut grade. En dehors des caractéristiques morphologiques, l'immunohistochimie PTEN et ERG peut être utile montrant habituellement une perte d'expression de PTEN et une expression d'ERG dans les carcinomes intraductaux contrairement aux lésions de PIN de haut grade.

REFERENCES

[1] Epstein JI, Oxley J, Ro JY, van der Kwast T, Zhou M. Intraductal carcinoma. *In* : Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary

System and Male Genital Organs (4th edition). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.

[2] Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol* 2010;184:1328-33.

[3] Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology* 2013;63:574-9.

[4] Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol* 2006;19:1528-35.

[5] McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1996;20:802-14.

[6] Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, Rubin MA. A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1103-9.

[7] Magers M, Kunju LP, Wu A. Intraductal carcinoma of the prostate. Morphologic features, differential diagnoses, significance, and reporting practices. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1234-41.

[8] Morais CL, Han JS, Gordetsky J, Nagar MS, Anderson AE, Lee S *et al.* Utility of PTEN and ERG immunostaining for distinguishing high-grade PIN from intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 2015;39:169-78.

[9] Cohen RJ, Chan WC, Edgar SG, Robinson E, Dodd N, Hoscek S *et al.* Prediction of pathological stage and clinical outcome in prostate cancer: an improved pre-operative model incorporating biopsy-determined intraductal carcinoma. *Br J Urol* 1998;81:413-8.

[10] Miyai K, Divatia MK, Shen SS, Miles BJ, Ayala AG, Ro JY. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between « precursor-like » and « regular type » lesions. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:2518-26.

Cas N°04 Xavier Leroy

CHRU de Lille, Lille

Renseignements cliniques

Un homme de 56 ans consulte en urologie pour une élévation du taux de PSA à 5,72 ng/ml. Le toucher rectal note une induration du lobe droit. L'IRM prostatique réalisée montre une lésion nodulaire de la zone périphérique droite suspecte. Des biopsies prostatiques sont alors réalisées. Trois biopsies du lobe droit sont le siège d'un adénocarcinome prostatique de score de Gleason 3+4=7, groupe 2 selon l'OMS 2016. Le bilan d'extension est négatif. Une prostatectomie totale est proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique mucineux (score groupe 3 selon OMS 2016).

Description macroscopique

On individualise un nodule de 16 mm situé dans la zone périphérique postérieure droite. La pièce est incluse en totalité.

Description histologique

Microscopiquement, à faible grossissement, on observe une tumeur hétérogène composée à 50% d'une lésion mucineuse comportant des plages et flaques de mucus au sein desquelles flottent des glandes et acini fusionnés ainsi que des structures cribriformes. Ces structures glandulaires ne présentent pas d'assise de cellules basales et sont caractérisées par des noyaux hyperchromatiques, augmentés de volume et munis de nucléoles. A ce contingent mucineux, s'adjoint un contingent conventionnel essentiellement composé de glandes adénocarcinomateuses anguleuses séparées parfois accolées ou fusionnées. La prolifération tumorale est mal limitée, infiltrative avec quelques engainements péri-nerveux mais elle est intra-prostatique sans extension aux vésicules séminales ni atteinte des limites d'exérèse. Il s'agit d'un adénocarcinome mucineux prostatique de stade pT2.

Commentaires

Selon la classification de l'OMS 2016 [1], le diagnostic d'adénocarcinome prostatique variant mucineux est défini par la présence au sein de la tumeur, d'au moins 25% de la surface tumorale composée de plages de mucine extra-cellulaire au sein desquelles flottent des glandes tumorales. Ce diagnostic ne peut donc être porté que sur pièce de prostatectomie. Sur biopsies, il faut utiliser la terminologie d'adénocarcinome avec aspects mucineux.

Epidémiologie-caractéristiques cliniques :

Il s'agit d'une forme rare d'adénocarcinome prostatique qui correspondrait à 0,2-0,5% de l'ensemble des adénocarcinomes prostatiques [1-5]. Les séries rapportées dans la littérature

sont peu nombreuses et les données épidémiologiques sont pauvres [6]. Les deux séries les plus significatives publiées en 2008 et 2013 rapportaient un âge moyen au diagnostic respectivement de 56 et 61 ans [3-4]. Le taux de PSA moyen était, dans la série d'Osunkoya et al. de 9 ng/ml [3].

Aspects macroscopiques :

En IRM, les adénocarcinomes mucineux ont un aspect différent des formes conventionnelles. Il est souvent observé un hypersignal T2, comme observé dans d'autres locations d'adénocarcinome mucineux [7]. Macroscopiquement à la coupe, la surface peut avoir un aspect mucoïde visqueux lorsque la proportion mucineuse est importante. La grande majorité de ces tumeurs se développe dans la zone périphérique [3-4].

Aspects microscopiques :

Par définition, la tumeur doit donc être composée **d'au moins à 25%** de plages mucineuses extracellulaires au sein desquelles flottent des glandes isolées, des glandes fusionnées et massifs cribriformes [1-4]. La composante mucineuse varie de 25 à 90%. Il existe toujours un secteur d'adénocarcinome conventionnel non mucineux [3-4]. Les cellules tumorales sont cubiques ou cylindriques basses avec des noyaux hyperchromatiques et nucléolés comme les adénocarcinomes conventionnels. Fréquemment sont observés des micronodules collagéniques associés [3]. Il faut distinguer les glandes tumorales avec un matériel de mucosécrétion intra-luminal ce qui représente un tiers des adénocarcinomes prostatiques, d'un véritable contingent de mucine extracellulaire. La présence de cellules isolées en bague à châton est inhabituelle dans les adénocarcinomes mucineux de la prostate, à la différence des autres localisations d'adénocarcinome mucineux digestif, vésical et urétral [3]. Une extension extraprostatique est retrouvée dans 17 à 37 % des cas [3-4]. Des métastases ganglionnaires sont en revanche rarement observées [4]. Le grading de ces adénocarcinomes mucineux a fait l'objet de controverse. Certains auteurs considéraient par définition que les adénocarcinomes mucineux prostatiques correspondaient à un score 8 de Gleason [2]. Les recommandations de l'OMS 2016 sont de grader la tumeur en faisant abstraction du caractère mucineux et de ne considérer que l'architecture des structures glandulaires flottant dans le mucus [1]. Les tumeurs sont alors le plus souvent de score de Gleason 7 plus rarement 8, groupe 2 à 4 selon OMS 2016 [3-5]. Dans l'étude de Johnson et al. 38% des adénocarcinomes mucineux étaient de score de Gleason 3+4, 54% étaient Gleason 4+3 et seulement 8% étaient Gleason 4+4 [5].

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel doit écarter une éventuelle localisation d'adénocarcinome mucineux d'une autre origine colorectale, vésicale ou de l'urèthre [3-8]. Le contexte clinique et l'imagerie permettent en général de faire le diagnostic. En cas de doute, l'immunohistochimie confirme le diagnostic d'origine prostatique. Les adénocarcinomes mucineux prostatiques expriment le PSA et NKX3.1 et sont négatifs vis-à-vis de CDX-2 [1,3,8,9].

Caractéristiques moléculaires :

Dans une étude récente, il a été étudié l'expression immunohistochimique d'ERG, protéine détectée en cas de fusion génique TMPRSS2-ERG. Une expression d'ERG était observée dans 47 % des cas d'adénocarcinome mucineux sans corrélation avec le grade ou le stade [5]. Ce taux est similaire à celui observé dans les adénocarcinomes conventionnels et ne semble pas associé au pronostic. Le travail d'Osunkoya et al. montre que le caractère mucineux est en revanche associé à une expression diffuse de la mucine MUC2, qui n'est pas ou peu exprimée dans les adénocarcinomes conventionnels [10]. MUC2 pourrait donc jouer un rôle dans l'histogénèse de cette variante.

Evolution-pronostic :

Le pronostic des adénocarcinomes mucineux prostatiques a été largement débattu. Dans les séries les plus récentes, il semble que le pronostic ne soit pas défavorable et serait même meilleur que celui des formes conventionnelles [3-5]. Dans la série d'Osunkaya et al., seul un patient a présenté une progression du taux de PSA à 3 ans et 97% des patients n'ont pas eu de récurrence biologique à 5 ans alors que le taux sans récurrence biologique dans le groupe conventionnel était de 85,4% [3]. Dans l'étude de Lane et al., il n'y avait pas de différence statistique entre adénocarcinome mucineux et conventionnel en ce qui concerne la survie et la récurrence biologique et aucun patient n'est décédé de la maladie à 6,4 ans de suivi [4]. Néanmoins ceci est à prendre avec prudence compte-tenu des faibles effectifs étudiés.

REFERENCES

- [1] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- [2] Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous adenocarcinoma of the prostate gland. Am J Surg Pathol 1985;9:299-308.

- [3] Osunkoya A, Nielsen ME, Epstein JI. Prognosis of mucinous adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy. A study of 47 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:468-72.
- [4] Lane BR, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, Levin HS, Zhou M, Klein EA. Mucinous adenocarcinoma of the prostate does not confer poor prognosis. *Urology* 2006;68:825-30.
- [5] Johnson H, Zhou M, Osunkoya AO. ERG expression in mucinous prostatic adenocarcinoma and prostatic adenocarcinoma with mucinous features: comparison with conventional prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2013;44:2241-6.
- [6] Marcus DM, Goodman M, Jani AB, Osunkoya AO, Rossi PJ. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prost Cancer Prost Dis* 2012;15:283-8.
- [7] Westphalen AC, Coakley FV, Kurhanewicz J, Reed G, Wang ZJ, Simko JP. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: MRI and MR spectroscopy features. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:238-43.
- [8] Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG, Fernandez PL, Ordonez NG, Wishnow KI. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 1990;21:593-600.
- [9] Tran KP, Epstein JI. Mucinous adenocarcinoma of the urinary bladder type arising from the prostatic urethra. Distinction from mucinous adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1346-50.
- [10] Osunkoya AO, Adsay NV, Cohen C, Epstein JI, Smith SL. MUC2 expression in primary mucinous and nonmucinous adenocarcinoma of the prostate: an analysis of 50 cases on radical prostatectomy. *Mod Pathol* 2008;21:789-94.

Cas N°05 Xavier Leroy

CHRU de Lille, Lille

Renseignements cliniques

Un homme de 72 ans est traité par radiothérapie externe début 2011 pour un adénocarcinome de prostate localisé de score 3+4=7. En 2014, ré-ascension du taux de PSA. Nouvelle série de biopsies prostatiques.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique avec modifications post-radiothérapie modérées.

Description histologique

Sur une biopsie, on observe la présence d'un foyer de glandes prostatiques de petite taille, infiltrantes. Certaines glandes apparaissent atrophiques. Il ne semble pas exister d'assise de cellules basales. Le cytoplasme des cellules est vacuolisé ou rétracté. Les noyaux sont hyperchromatiques avec un nucléole cependant le plus souvent bien visible. On observe quelques cellules ou rares travées isolées. Les glandes prostatiques normales adjacentes ont une assise de cellules basales hyperplasique avec des cellules luminales aux noyaux atypiques irréguliers hyperchromatiques. L'immunomarquage combiné P504S-P63 confirme la présence de glandes adénocarcinomeuses caractérisées par l'absence de cellules basales P63+ et une positivité focale faible cytoplasmique de P504S.

Commentaires

Les pathologistes ont de plus en plus souvent l'occasion d'examiner des prélèvements prostatiques effectués chez des patients ayant déjà été traités par différentes thérapeutiques comme une irradiation externe, une curiethérapie, un traitement anti-hormonal ou des thérapies focales récentes comme la photothérapie ou le traitement par ultrasons type HIFU. Les modifications induites par ces différents protocoles doivent être connus car ils peuvent être responsables d'altérations parfois très importantes sur le plan morphologique et engendrer des difficultés diagnostiques.

La description des effets de la radiothérapie est bien connue et largement décrite dans la littérature [1-5]. Il est admis qu'un traitement par irradiation externe ou de contact va entraîner des modifications sur la tumeur mais également sur les structures prostatiques normales adjacentes. Ces effets peuvent être minimes ou sévères, variables d'un patient à l'autre et même variables pour un même patient au sein de différents territoires [1-3]. Des biopsies prostatiques sont parfois réalisées, après traitement par radiothérapie, dans les 18-24 mois pour évaluer l'efficacité ou en cas de récurrence biologique. On admet généralement que les effets diminuent après deux ans post-traitement; néanmoins ces effets peuvent être

observés plus de 72 mois après [4]. Les effets de la radiothérapie sur les glandes tumorales sont plus ou moins sévères. Ils sont parfois si marqués que l'identification des éléments tumoraux est très difficile sur l'analyse morphologiques simple. Les glandes peuvent être très peu nombreuses, d'aspect atrophique ou avec des nids de cellules ou des cellules isolées. Le cytoplasme est vacuolisé, microvésiculeux et parfois on observe une accumulation de lipofuschine [1-4]. Les noyaux peuvent être volumineux avec une chromatine irrégulière et un nucléole encore visible. Les effets peuvent être plus sévères avec des noyaux bizarres et un nucléole petit mal visible voir absent. Dans certains cas, les noyaux sont très rétractés, petits, pycnotiques [1-4]. Certains auteurs ont proposé de grader ces effets sous forme d'un score s'appuyant sur les modifications cytoplasmiques et nucléaires pour déterminer si les effets sont mineurs ou sévères [6-7]. Lorsque les effets sont sévères, l'immunohistochimie permettra alors de confirmer l'absence de cellules basales et de montrer dans la majorité des cas une positivité cytoplasmique de P504S. Si les effets de la radiothérapie sont marqués, il faut le signaler et ne pas rendre de score de Gleason qui n'est alors plus fiable [1-3]. Dans ce cas, il a été montré que ces effets sévères seraient associés au même pronostic favorable qu'en cas de biopsies négatives. En revanche, si les effets de la radiothérapie sont minimes ou absents, il faut déterminer le score de Gleason qui conserve alors toute sa valeur [1-3].

| Modifications cytoplasmiques | Modifications nucléaires |
|---|--|
| 0 : pas d'effet identifiable | 0 : pas d'effet identifiable |
| 1 : aspect microvésiculeux et dilaté | 1 : élargissement nucléaire, noyau flou, nucléole encore visible |
| 2 : vacuolisation, accumulation de lipofuschine, cytoplasme rompu | 2 : noyaux volumineux bizarres et/ou nucléole absent |
| 3 : seulement des cellules isolées | 3 : petit noyau pycnotique |

Tableau 1 : Grading des modifications post-radiothérapie sur biopsies d'après Crook et al. [6] et Bocking et al. [7], repris par Srigley et al. [2] et par Mazzucchelli et al. [3].

Score 0-1 : pas/minimes effets, le score de Gleason doit être appliqué.

Score 3-4 : effets modérés, récurrence locale 30%.

Score 5-6 : effets majeurs, ne pas faire de score de Gleason, le pronostic est équivalent à des biopsies négatives.

Dans notre observation, les modifications étaient modérées avec un grade post radiothérapie chiffré à 3.

Dans les acini prostatiques non tumoraux, on observe également des modifications morphologiques liées à la radiothérapie. Ainsi les acini peuvent être atrophiques, l'assise de cellules basales est souvent proéminente, hyperplasique et on observe des atypies nucléaires parfois très marquées dans les cellules luminales avec un hyperchromatisme nucléaire et des nucléoles proéminents [2-4]. D'autres modifications à type de métaplasie malpighienne, mucineuse ou à cellules « Paneth-like » peuvent être présentes. Des altérations du stroma sont également observées à type de fibrose stromale et de sclérose vasculaire.

Les traitements anti-hormonaux induisent également des modifications importantes des structures tumorales et normales de la prostate. Les effets liés au blocage androgénique vont dépendre de la drogue utilisée ainsi que de la durée de traitement. Dans le parenchyme normal, il existe une atrophie glandulaire avec des cellules basales hyperplasiques et une vacuolisation cytoplasmique, ces effets prédominent dans la zone périphérique [1-3,5]. Les lésions de néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade sont souvent diminuées. Dans les zones cancéreuses, on observe une réduction du nombre de glandes tumorales. Celles-ci sont atrophiées avec parfois une lumière réduite. Des cellules isolées ou en cordons sont présentes. Le cytoplasme est fréquemment clarifié, vacuolisé ou parfois spumeux [1-3,5]. On peut observer également une extravasation mucineuse. Les noyaux sont pycnotiques, les nucléoles sont souvent réduits. L'immunomarquage confirme l'absence de cellules basales et l'expression de P504S est souvent diminuée. Lorsque ces effets sont observés, il ne faut pas rendre de score de Gleason car il pourrait paraître faussement de haut grade.

Les thérapies anti-hormonales peuvent aussi être associées à la différenciation neuro-endocrine au sein des adénocarcinomes prostatiques soit sous forme de cellules isolées soit sous la forme d'émergence d'un carcinome à petites cellules ou d'un carcinome neuro-endocrine à grande cellules [1-3,5].

Les effets du traitement par inhibiteur la 5 alpha-réductase sont discutés dans la littérature. Il a été suspecté de modifier l'aspect tumoral et le score de Gleason. Cependant les publications récentes s'accordent pour rapporter peu ou pas d'effets visibles sur le tissu prostatique.

Les thérapies focales ablatives récentes peuvent également générer des effets visibles sur les tissus prostatiques. Ainsi le traitement par ultrasons focalisé (HIFU) entraîne une nécrose de coagulation avec secondairement une fibrose et une inflammation chronique ainsi qu'une atrophie glandulaire du parenchyme non tumoral. Il n'y aurait pas d'effet sur le tissu

adénocarcinomateux résiduel non nécrosé. En post-HIFU, des foyers d'adénocarcinomes viables sont retrouvés dans 44 à 60% des cas [8].

Les thérapies photodynamiques entraînent des phénomènes de thrombose, de nécrose de coagulation et à distance une fibrose cicatricielle dense avec parfois atrophie glandulaire et inflammation chronique. Il n'est pas observé de modification significative dans le tissu adénocarcinomateux résiduel [9].

REFERENCES

- [1] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- [2] Srigley JR, Delahunt B, Evans AJ. Therapy-associated effects in the prostate gland. *Histopathology* 2012;60:153-65.
- [3] Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Galosi AB, Zizzi A, Scarpelli M, Bracarda S, et al. Prostate changes related to therapy: with special reference to hormone therapy. *Future Oncol* 2014;10:1873-86.
- [4] Magi-Galluzzi C, Sanderson H, Epstein JI. Atypia in nonneoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:206-12.
- [5] Evans AJ, Ryan P, Van der Kwast T. Treatment effects in the prostate including those with traditional and emerging therapies. *Adv Anat Pathol* 2011;18:281-93.
- [6] Crook JM, Bahadur YA, Roberston SJ. Evaluation of radiation effect, tumor differentiation and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79:81-9.
- [7] Böcking A, Auffermann W. Cytological grading of therapy-induced tumor regression in prostatic carcinoma: proposal of a new system. *Diagn Cytopathol* 1987;3:108-11.
- [8] Ryan P, Finelli A, Lawrentschuk N, Fleshner N, Sweet J, Cheung C, et al. Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: histopathological features in tumour and non-tumour tissue. *J Clin Pathol* 2012;65:729-34.
- [9] Eymerit-Morin C, Zidane M, Lebdaï S, Triaü S, Azzouzi AR, Rousselet MC. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. *Virchows Archiv* 2013;463:547-52.

Cas N°06 Gaëlle Fromont

CHRU de Tours, Tours

Renseignements cliniques

- Mr T. G., 58 ans.
- Adénocarcinome prostatique de groupe ISUP 5 (score de Gleason 9), taux de PSA : 20ng/ml, lésions hépatiques et osseuses.
- Traitement par déprivation androgénique : diminution du taux de PSA à 5 ng/ml, mais persistance de troubles urinaires.
- RTUP 6 mois après le début du traitement.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique résistant à la castration avec différenciation neuroendocrine partielle.

Description histologique

- Infiltration de l'ensemble des copeaux de résection par une prolifération tumorale.
- Sur environ 2/3 des copeaux : aspect d'adénocarcinome avec glandes fusionnées sous forme de massifs cribriformes. Zones 1
- Sur environ 1/3 des copeaux : prolifération formée de cellules de taille petite à moyenne, parfois nucléolées, agencées en massifs de taille variable sans différenciation glandulaire. Présence de nombreuses mitoses. Zones 2
- Immunohistochimie :

Dans les zones 1, les cellules tumorales sont positives pour le récepteur aux androgènes (RA), erg, et sont négatives pour le PSA, la chromogranine, la synaptophysine et le TTF1.

Dans les zones 2, les cellules tumorales sont positives pour la chromogranine et le TTF1, et négatives pour le PSA, erg, et la synaptophysine. Le RA est négatif ou faiblement positif

Commentaires

- La différenciation neuroendocrine des cancers de prostate recouvre des entités diverses correspondant à des situations cliniques variées, faisant l'objet d'une classification remise à jour en 2014 et incluse dans l'OMS 2016 des tumeurs prostatiques [1].
- Le cas le plus fréquent, correspondant au cas présenté, est l'émergence d'un phénotype neuroendocrine après manipulation hormonale, dans un contexte de cancer prostatique résistant à la castration (CPRC), chez des patients le plus souvent métastatiques. Cette émergence est due au phénomène de trans-différenciation neuroendocrine. Sous l'influence de facteurs encore mal connus, les cellules tumorales adénocarcinomeuses vont acquérir l'expression de marqueurs neuroendocrines, acquisition associée à une diminution (en cas de trans-différenciation incomplète, dite NE-like) ou à une perte (en cas de trans-différenciation complète) de l'expression du RA [2]. Cette différenciation neuroendocrine peut concerner l'ensemble de la tumeur ou une partie seulement, comme c'est le cas chez notre patient. La fréquence de ce phénomène dans les CRPC est mal connue, car en l'absence d'orientation morphologique (ce qui est le cas ici) la recherche de marqueurs neuroendocrines n'est le plus souvent pas réalisée, et d'autre part pour la majorité des CRPC on ne dispose pas de matériel tissulaire. Néanmoins, on peut suspecter la trans-différenciation neuroendocrine d'un CRPC, en cas d'évolution clinique rapide avec un taux de PSA sérique bas et/ou en cas de localisation métastatique inhabituelle (viscérale).
- Les carcinomes prostatiques neuroendocrines d'emblée (avant toute manipulation hormonale) sont beaucoup plus rares (moins de 1% des cancers de prostate). Dans ces cas, les cellules du contingent neuroendocrine sont le plus souvent RA négatives. Parmi ces tumeurs on distingue les carcinomes neuroendocrines (les carcinoïdes étant exceptionnels), purs ou mixtes, des adénocarcinomes prostatiques présentant un contingent neuroendocrine dispersé. Les carcinomes neuroendocrines de la prostate n'ont pas de particularités morphologiques par rapport à ceux des autres organes. Les cellules tumorales présentent par contre dans environ 50% des cas le gène de fusion Tmprss2-erg, caractéristique des adénocarcinomes prostatiques [3]. Ce gène de fusion, détectable par FISH, signe l'origine prostatique du carcinome neuroendocrine, et n'est pas retrouvé dans les carcinomes neuroendocrines d'autre origine, notamment pulmonaire [4]. Par contre, dans les carcinomes neuroendocrines prostatiques, le gène de fusion Tmprss2-erg n'est pas associé à l'expression de la protéine erg,

contrairement aux adénocarcinomes. En effet, l'expression d'erg est sous la dépendance de l'activation du gène de fusion par les androgènes et nécessite la présence du RA, qui n'est pas exprimé dans les carcinomes neuroendocrines d'emblée de la prostate. Le carcinome mixte adénocarcinome – carcinome neuroendocrine est une tumeur biphasique, avec deux contingents distincts [5]. Le contingent neuroendocrine est constitué de petites ou grandes cellules, avec souvent des cellules d'aspect intermédiaire, et le contingent adénocarcinomateux est le plus souvent de haut grade. Il est recommandé de préciser le pourcentage de chaque contingent.

- Les carcinomes neuroendocrines prostatiques, qu'ils soient purs ou mixtes, d'emblée ou secondaires à une manipulation hormonale, expriment fréquemment le TTF1, marqueur qui ne doit donc pas être considéré comme un argument en faveur d'une origine pulmonaire [5].
- En dehors des carcinomes neuroendocrines purs ou mixtes, un contingent de cellules neuroendocrines peut être retrouvé « mélangé » au sein d'un adénocarcinome prostatique dans 2 situations. Certains adénocarcinomes acinaires classiques peuvent contenir des cellules neuroendocrines dispersées, identifiables uniquement après immunomarquage. Ce contingent est le plus souvent minoritaire, et sa présence ne semble pas avoir d'impact pronostic. De ce fait, il n'est pas recommandé de rechercher des marqueurs neuroendocrines au sein d'un adénocarcinome prostatique par ailleurs sans particularité morphologique, même s'il s'agit d'une tumeur de haut grade. L'adénocarcinome prostatique à différenciation neuroendocrine de type Paneth-like est caractérisé par la présence, au sein d'un adénocarcinome standard, de cellules neuroendocrines à granules éosinophiles intracytoplasmiques facilement identifiables aux colorations standards. Son pronostic est décrit comme généralement favorable, lié aux critères de l'adénocarcinome classique [6].
- Mis à part ces deux dernières entités, la présence d'un contingent neuro-endocrine dans un carcinome prostatique, qu'il soit présent d'emblée ou après manipulation hormonale, est un facteur de mauvais pronostic. Les cellules tumorales ayant selon les cas une expression faible ou nulle du RA, la réponse aux manipulations hormonales de première ou de seconde ligne est diminuée ou absente [7]. En cas de cancer métastatique, un traitement par chimiothérapie seule ou associée à un traitement hormonal est recommandé.
- En conclusion, le spectre des tumeurs neuroendocrines prostatiques est varié, et le cas de figure le plus fréquent est l'émergence d'un phénotype neuroendocrine après

traitement hormonal dans les cancers résistants à la castration. La présence d'un contingent neuroendocrine pur ou mixte au sein d'une tumeur prostatique aggrave le pronostic, et doit être reconnue en raison de son implication thérapeutique.

REFERENCES

- [1] Epstein JI, Amin MB, Beltran H, Lotan TL, Mosquera JM, Reuter VE, et al. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 2014;38:756-67.
- [2] Terry S, Beltran H. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *Front Oncol* 2014;4:60.
- [3] Lotan TL, Gupta NS, Wang W, Toubaji A, Haffner MC, Chaux A, et al. Erg gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. *Mod Pathol* 2011;24:820-8.
- [4] Scheble VJ, Braun M, Wilbertz T, Stiedl AC, Petersen K, Schilling D, et al. Erg rearrangements in small cell prostatic and lung carcinomas. *Histopathology* 2010;56:937-43.
- [5] Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate: a morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:65-71.
- [6] Tamas EF, Epstein JI. Prognostic significance of Paneth-cell like neuroendocrine differentiation of adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2006;30:980-5.
- [7] Vlachostergios PJ, Papandreou CN. Targeting neuroendocrine prostate cancer: molecular and clinical perspectives. *Front Oncol* 2015;5:6.

Cas N°07 Gaëlle Fromont

CHRU de Tours, Tours

Renseignements cliniques

- Mr G. M., 64 ans.
- ATCD d'adénomectomie prostatique pour hyperplasie bénigne prostatique.
- 5 ans plus tard : récurrence d'une masse prostatique, taux de PSA à 3 ng/ml.
- RTUP, puis prostatectomie radicale.

Diagnostic

Sarcome stromal de bas grade.

Le diagnostic sur la RTUP était celui de STUMP (Tumeur du stroma prostatique de potentiel de malignité incertain)

Description macroscopique

- Pièce de prostatectomie radicale pesant 65g, et mesurant 6x4x2 cm.
- Masse blanchâtre non kystique, envahissant toute la prostate (zone de transition et périphérique), sans infiltration macroscopique des vésicules séminales.

Description histologique

- Infiltration diffuse du tissu prostatique par une prolifération de cellules fusiformes, pas ou peu atypiques.
- Cellularité modérée.
- Rares mitoses (<1/10 champs x 40), sans mitoses atypiques.
- Quelques petits secteurs de nécrose.
- Infiltration de la base des vésicules séminales.
- Atteinte multifocale des limites d'exérèse encrées.
- Immunohistochimie :

Marqueurs positifs : vimentine, récepteur à la progestérone, Ki67 = 15%

Marqueurs négatifs : pancytokératine, actine, desmine, CD117, CD34, PS100, récepteurs aux oestrogènes

Evolution clinique

- 1 an plus tard : détection à l'imagerie d'une formation tissulaire de 3 x 1,9 cm de la loge de prostatectomie ; Cystectomie large emportant l'anastomose, montrant une récurrence de la tumeur stromale, exérèse totale. Aspect histologique et immunophénotypique identique, taux de prolifération (Ki67) < 5%.
- 6 mois plus tard : apparition de douleurs périnéales et péri-stomiales : reprise chirurgicale pour résection d'anse : mise en évidence d'accolements péritonéaux et de zones scléreuses. Prélèvements péritonéaux : localisations péritonéales de la tumeur stromale. Aspect histologique et immunophénotypique identique, taux de prolifération (Ki67) < 5%.

Commentaires

- Les tumeurs du stroma prostatique comprennent les STUMP (« stromal tumor of uncertain malignancy potential ») et le sarcome stromal, regroupés sous le même spectre lésionnel depuis 1998 [1-4].
- Il s'agit de lésions rares, avec un âge médian au diagnostic d'environ 60 ans, variant de 25 à 86 ans. Dans la cohorte la plus importante de STUMP, moins de 20% des patients avaient moins de 50 ans au moment du diagnostic. Les sarcomes du stroma « purs » (sans STUMP associée) semblent survenir un peu plus précocement [2]. Les symptômes cliniques les plus fréquents sont les signes d'obstruction urinaire, liés à l'augmentation de volume de la prostate. Dans ce cas, le toucher rectal est parfois anormal, avec détection d'une masse prostatique. L'hématurie est plus rare, survenant en cas de localisation de la tumeur dans la zone péri-urétrale.
- La nature néoplasique et non hyperplasique des STUMP est attestée par la présence d'altérations chromosomiques, souvent communes à celles des sarcomes du stroma, avec une perte fréquente des chromosomes 10, 13, et 14 [5].
- Le diagnostic est effectué le plus souvent sur des copeaux de résection trans-urétrale de prostate ou sur des biopsies, beaucoup plus rarement sur pièces de prostatectomies.
- Macroscopiquement, il s'agit de lésions mal limitées en périphérie, localisées au niveau de la zone périphérique ou de la zone de transition, atteignant parfois les deux en cas de tumeur volumineuse. Ce sont des lésions blanchâtres, de consistance ferme mais non dure, avec parfois dans les STUMP un aspect spongieux voire kystique en cas de « contingent » épithélial associé. La taille des tumeurs est extrêmement variable, de moins de 1 cm à plus de 15 cm de grand axe.

- Histologiquement, les STUMP sont caractérisées par une prolifération de cellules du stroma prostatique, avec une cellularité modérée, sans atypies notables (mis à part dans la forme avec atypies dégénératives), sans foyer de nécrose, et sans mitose du moins sans mitose atypique. Un contingent épithélial non tumoral peut être mêlé à cette prolifération mésenchymateuse [6]. Cinq formes histologiques de STUMP ont été décrites. Le premier aspect est celui d'une prolifération de cellules stromales dont la cellularité n'est pas très marquée, mais présentant des atypies d'origine dégénérative, avec des noyaux irréguliers, augmentés de volume, souvent multiples et vésiculeux. La deuxième forme, dite « hypercellulaire » est constituée d'une prolifération à cellules fusiformes sans atypie, mais avec une cellularité plus marquée. La troisième forme de STUMP présente un aspect proche de celui des tumeurs phyllodes du sein, avec un stroma hypocellulaire, sans mitose, et des structures épithéliales glandulaires bénignes étirées. Le quatrième aspect, dit « myxoïde » est assez peu cellulaire, avec des cellules mésenchymateuses non atypiques au sein d'un fond myxoïde, le plus souvent sans contingent épithélial associé. Enfin, un cinquième type de STUMP a récemment été décrit, constitué de cellules arrondies [7]. La distinction de ces formes histologiques n'a pas d'incidence sur le potentiel évolutif des STUMP.
- Les sarcomes du stroma prostatique peuvent être de bas grade ou de haut grade, avec des critères de haut grade communs à l'ensemble des sarcomes. Les sarcomes du stroma prostatique de bas grade sont souvent difficiles à différencier des STUMP sur les seuls critères histologiques. D'un point de vue théorique, le sarcome stromal doit avoir au moins l'une des caractéristiques suivantes : une nette hypercellularité, des atypies non dégénératives, une activité mitotique, des foyers de nécrose [3]. D'un point de vue pratique, la différence entre STUMP et sarcome stromal de bas grade est souvent difficile à établir, en raison de formes de passage entre les 2 entités, la plupart des sarcomes de bas grade étant développés sur des lésions de STUMP, comme chez notre patient. Dans certains cas où la prolifération tumorale paraît peu agressive histologiquement, seule l'extension de la prolifération tumorale aux organes adjacents (notamment aux vésicules séminales) permet de porter le diagnostic de sarcome de bas grade [2]. Chez notre patient, l'aspect initial était celui d'une lésion stromale type STUMP, et sur la pièce de prostatectomie le diagnostic de sarcome stromal de bas grade a été posé, plus en raison de l'infiltration des vésicules séminales que sur la présence d'exceptionnelles mitoses ou de rares foyers de nécrose.

- Les STUMP et les sarcomes du stroma prostatique ont un profil immunohistochimique identique. Les cellules tumorales sont positives pour la vimentine et le récepteur à la progestérone, mais négatives pour le récepteur aux oestrogènes. Elles sont souvent positives pour le CD 34, ce qui n'était pas le cas dans notre observation. Elles peuvent également parfois exprimer focalement les marqueurs musculaires lisses, actine et desmine. Le taux de prolifération cellulaire évalué par le Ki67 est plus élevé dans les sarcomes de haut grade, mais ne permet pas de différencier les STUMP des sarcomes de bas grade [2].
- Les STUMP de type « hypercellulaire » ou « myxoïde » doivent être différenciées des lésions d'hyperplasie bénigne prostatique (HBP), qui n'ont pas de potentiel de malignité. Les nodules d'HBP, même de type stromal pur, sont localisés à la zone de transition, sont bien limités à leur périphérie, avec un aspect le plus souvent multinodulaire, et contiennent des vaisseaux à paroi épaissie. Les autres tumeurs mésoenchymateuses (bénignes et malignes) de localisation prostatique entrent également dans le cadre du diagnostic différentiel, les plus fréquentes étant les tumeurs d'origine musculaire lisse, léiomyomes et léiomyosarcomes. Dans les cas de STUMP focalement positives pour les marqueurs musculaires lisses, le CD 34 peut être utile pour séparer les 2 entités.
- Les STUMP ont un potentiel de malignité extrêmement incertain, sans aucun critère histologique pour prédire l'évolution. Certaines tumeurs vont se comporter de façon indolente, alors que d'autres vont récidiver ou évoluer vers une maladie métastatique. En cas de résection incomplète, comme c'était le cas chez notre patient, le taux de récurrence locale avoisine les 50% [4]. Les sarcomes de bas grade ont un potentiel d'agressivité locale, et les sarcomes de haut grade un risque métastatique élevé [9]. Chez notre patient, on est frappé par l'aspect histologiquement assez peu agressif de la lésion et l'évolutivité métastatique de la maladie. En raison de l'incertitude sur le caractère évolutif de ces lésions, un traitement chirurgical avec exérèse large est préconisé [10].

REFERENCES

- [1] Gaudin P, Rosai J, Epstein JE. Sarcomas and related proliferative lesions of specialized prostatic stroma: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:148-62.
- [2] Herawi M, Epstein JE. Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:694-704.

- [3] Hansel DE, Herawi M, Montgomery E, Epstein JE. Spindle cell lesions of the adult prostate. *Modern Pathol* 2007;20:148-58.
- [4] Murer LM, Talmon GA. Stromal tumors of uncertain malignant potential of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1542-45.
- [5] Pan CC, Epstein JI. Common chromosomal aberrations detected by array comparative genomic hybridization in specialized stromal tumor of the prostate. *Modern Pathol* 2013;26:1536-43.
- [6] Nagar M, Epstein JI. Epithelial proliferations in prostatic stromal tumors of uncertain malignant potential. *Am J Surg Pathol* 2011;35:898-903.
- [7] Sadimin ET, Epstein JE. Round cell pattern of prostatic stromal tumor of uncertain malignant potential: a subtle newly recognized variant. *Human Pathol* 2016;52:68-73.
- [8] Herawi M, Epstein JE. Solitary fibrous tumor on needle biopsy and transurethral resection of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2007;31: 870-6.
- [9] Sexton W, Lance RE, Reyes AO, Pisters PW, Tu SM, Pisters LL. Adult prostate sarcoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 2001;166:521-5.
- [10] Hicks N, Gurung PM, Deshmukh N, Apakama I, Patel P. Primary prostate sarcoma: how to manage following diagnosis at transurethral resection. *J Surg Case Rep* 2016, Epub May 2016.

Cas N°08 Sophie Ferlicot

CHU de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre

Renseignements cliniques

Un homme de 68 ans consulte en urologie pour une élévation du taux des PSA à 6,15 ng/ml. Première série de 12 biopsies prostatiques.

Biopsie prostatique médiane gauche transmise.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique de type acinaire, de score de Gleason 6 (3+3), soit un groupe 1 selon l'OMS 2016, infiltrant une seule biopsie, dont le foyer tumoral mesure 4,3 mm soit un envahissement de 23% de la biopsie.

Description histologique

Sur la biopsie transmise, il existe une prolifération tumorale de petites glandes individuelles à contours irréguliers, séparées les unes des autres et s'infiltrant entre les glandes normales. Ces glandes tumorales sont bordées d'une seule assise de cellules renfermant des noyaux augmentés de volume et nucléolés sans cellule basale.

Evolution ultérieure

Décision d'une surveillance active avec des biopsies de confirmation dans l'année.

Commentaires

Le dépistage individuel du cancer de prostate par le dosage des PSA a conduit au diagnostic plus fréquent de cancers indolents, à faible ou très faible potentiel évolutif. Ils représenteraient selon les séries entre 15 et 84% de l'ensemble des nouveaux cancers diagnostiqués par des biopsies systématisées de la prostate [1]. Afin d'éviter un sur-traitement potentiel, la surveillance active est apparue comme une option majeure dans la prise en charge de ces patients ces 2 dernières décades [2]. Le but de la surveillance active est de différer un traitement immédiat curatif et de suivre l'évolution naturelle de la maladie pour ne la traiter qu'en cas de progression. En effet, la survie spécifique à 10 ans de ces cancers indolents est de 97 à 100% et la plupart des grandes séries rapportent la survenue de métastases et d'une mortalité spécifique chez moins de 3% des patients [1,3-5]. Le succès de cette option thérapeutique repose sur une sélection appropriée des patients avec un rôle important du pathologiste sur la connaissance des paramètres pathologiques devant être mentionnés dans le compte-rendu et des facteurs pronostiques.

Dans le nouvel OMS 2016, une section de chapitre a été développée concernant la surveillance active avec le développement des critères d'inclusion cliniques et pathologiques utilisés dans les grandes séries publiées (Johns Hopkins Medical Institute, Université de

Miami, Université de Californie San Francisco UCSF, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center MSK, Université de Toronto, Royal Marsden, PRIAS Prostate Cancer Research International Active Surveillance) [6].

Les critères d'inclusion sont variables selon les institutions mais reposent essentiellement sur l'âge du patient, le dosage du PSA, la densité du PSA (taux du PSA sur le volume prostatique), la cinétique du PSA, le pourcentage de biopsies positives, l'extension tumorale sur chaque biopsie et le score de Gleason [1, 7]. Certaines institutions incluent des patients à risque intermédiaire (PSA > 10 ng/ml ou Gleason 7 (3+4)) [5,7].

Le pathologiste va jouer un rôle primordial dans l'évaluation des 2 paramètres suivants : l'extension tumorale et le score de Gleason.

Pour évaluer l'extension tumorale, plusieurs méthodes sont possibles et il n'existe aucun consensus sur la ou les meilleure(s) méthode(s) à utiliser. Celles-ci comprennent le nombre de biopsies positives, le nombre de biopsies positives sur le nombre total de biopsies réalisées, le pourcentage de longueur envahie ou la mesure des foyers tumoraux (en mm) pour chaque biopsie, le pourcentage de longueur envahie ou la mesure des foyers tumoraux (en mm) sur la biopsie la plus touchée, le pourcentage global ou la mesure totale (en mm) de tumeur par rapport à l'ensemble des biopsies. Ces mesures se font habituellement par estimation visuelle plus que par analyse morphométrique. Ces différents paramètres sont basés en ne prenant pas en compte les éléments non prostatiques.

L'équipe d'Amin et al. recommande de spécifier : (1) le nombre de biopsies positives sur le nombre total de biopsies réalisées, (2) le pourcentage global de tumeur et (3) soit le pourcentage d'infiltration tumorale de la biopsie la plus touchée soit la mesure du foyer tumoral en millimètre de la biopsie la plus touchée. La méthode la plus reproductible pour évaluer le pourcentage d'infiltration tumorale est de mesurer le foyer tumoral en millimètre et de le rapporter sur la longueur totale de la carotte biopsique puis de multiplier par 100 [7]. Les auteurs proposent ainsi la formulation suivante sur le compte-rendu : « Adénocarcinome de prostate, de score de Gleason 6 = 3+3, infiltrant 2 des 12 biopsies réalisées et 15% du tissu examiné. Sur la biopsie la plus touchée, la longueur tumorale est de 3 mm et envahit 30% de la biopsie » [1].

Plusieurs études ont étudié la corrélation entre le degré d'extension tumorale sur biopsies et le volume tumoral sur pièce de prostatectomie radicale : il apparaît que les 2 paramètres les plus corrélés à un stade pT3 sont le nombre de biopsies positives et le pourcentage de biopsies positives [1].

Les difficultés rencontrées par le pathologiste sont principalement de 4 ordres : présence de foyers tumoraux discontinus, de biopsies fragmentées, de sections inadéquates et de biopsies de petite taille.

Dans le cadre des foyers discontinus, il est recommandé de mesurer chacun des foyers tumoraux et de présenter la conclusion comme suit : « adénocarcinome prostatique de score de Gleason 6 = 3+3, infiltrant une des 12 biopsies réalisées, avec 2 foyers tumoraux discontinus mesurant au total 2 mm soit 10% de la biopsie et s'étendant en mesure continue sur 70% de la longueur de la biopsie » [1,7].

Si des biopsies multiples sont incluses dans un même bloc avec fragmentation secondaire, il peut être impossible de déterminer avec certitude le nombre de biopsies transmises et le nombre de biopsies positives. Il est d'usage de considérer l'ensemble des fragments comme un seul [1]. Afin de pallier cet inconvénient, pour une qualité optimale de coupe, il est important de ne pas dépasser 2 biopsies par bloc [1]. La longueur des biopsies est le plus souvent de 15 mm environ avec une recommandation sur plus de 10 mm. Pour les biopsies de 6 mm ou moins il est important de le souligner dans le compte-rendu [1].

Le score de Gleason doit être évalué selon la dernière conférence de l'ISUP de 2014 [8]. Il est nécessaire de rapporter le pourcentage de grade 4 surtout dans les cas de score de Gleason 7 (3+4). Ceci est important dans le cas d'une discussion de surveillance active. Certaines équipes proposent une surveillance active aux hommes ayant un score de Gleason 7 si le pourcentage de grade 4 ne dépasse pas 20% [9]. Cette information est actuellement souvent omise par les pathologistes.

La majorité des cancers prostatiques sont de type acinaire. Certains types histologiques ou facteurs pronostiques vont exclure les patients d'une surveillance active comme l'adénocarcinome ductal, la présence d'un contingent sarcomatoïde, le carcinome épidermoïde, le carcinome à petites cellules, le carcinome intraductal, l'infiltration du tissu péri-prostatique [1]. La présence d'engainements périnerveux n'est actuellement pas un facteur d'exclusion [1,6,7].

L'investigation des foyers atypiques va dépendre essentiellement si le diagnostic de cancer avéré après étude immunohistochimique change la prise en charge et exclue le patient de la surveillance active [1].

Le pathologiste va jouer également un rôle dans **le suivi de ces patients**. Le suivi est clinique: toucher rectal tous les 3 à 6 mois, biologique : dosage du PSA tous les 3 à 6 mois et histologique : biopsies prostatiques. Des biopsies multiples sont recommandées au cours de la première année pour confirmer le diagnostic initial et réduire la probabilité de sous-estimation initiale, puis selon les séries annuellement ou tous les 2 à 4 ans [1].

Probablement, l'apport de l'IRM et de biopsies ciblées permettra d'affiner la sélection et le suivi de ces patients [1].

Les critères de progression sont à la fois biologiques (augmentation du taux de PSA, temps de doublement du PSA < 3 ans, vélocité du PSA) et histologiques (augmentation du grade de Gleason et/ou de l'extension tumorale : augmentation du nombre de carottes biopsiques envahies et/ou augmentation du pourcentage de tumeur à l'échelon biopsique individuel). La définition précise d'une progression des patients en surveillance active sur le taux de PSA est controversée. Actuellement, les critères pathologiques apparaissent les plus pertinents. Le passage de la surveillance active à un traitement secondaire est habituellement utilisé comme un marqueur de progression même si tous les patients traités n'ont pas des signes objectifs de progression. Le pourcentage de patients traités varie entre 11 et 33% avec une médiane de suivi en surveillance d'environ 2,5 ans [1,10]. Dans les séries de Troiasan et al. et Klotz et al., l'incidence d'un traitement secondaire est respectivement de 24,3 et 37% à 5 ans et de 45 à 57% à 15 ans. La plupart des patients sont traités pour une progression histologique (27 à 100% selon les séries) ou un temps de doublement du PSA en moins de 3 ans (13 à 48%) et 7 à 13% sans critères de progression [10]. Cette alternative thérapeutique a permis d'éviter un traitement chez environ 63 à 75% des patients à 5 ans [3-5].

Points importants à retenir

- La surveillance active représente une alternative thérapeutique en pleine expansion pour des patients ayant un cancer de prostate à faible ou très faible risque voire de risque intermédiaire pour quelques équipes.
- Le succès de cette option thérapeutique est dépendante de la sélection appropriée des patients avec un rôle primordial du pathologiste que ce soit au diagnostic initial ou au cours du suivi.
- Les éléments essentiels à faire apparaître sur le compte-rendu des biopsies sont : le type histologique, le nombre de biopsies positives, leurs localisations, l'extension tumorale, le grade et le score de Gleason, l'existence d'une extension dans le tissu péri-prostatique, la présence d'engainements périnerveux et la présence éventuelle de foyers atypiques.

- La surveillance active est une excellente opportunité pour identifier des biomarqueurs moléculaires pronostiques. Actuellement, ceux-ci ne sont pas encore utilisés pour déterminer l'éligibilité d'un patient.

REFERENCES

- [1] Amin MB, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, et al. The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:1387-405.
- [2] Tosoian JJ, Loeb S, Epstein JI, Turkbey B, Choyke PL, Schaeffer EM. Active surveillance of prostate cancer: use, outcomes, imaging, and diagnostic tools. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:e235-45.
- [3] Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-7.
- [4] Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-85.
- [5] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-7.
- [6] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4th edition). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- [7] Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, et al; College of American Pathologists; International Society of Urological Pathology; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch* 2014;465:623-8.
- [8] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus

Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-52.

[9] Cole AI, Morgan TM, Spratt DE, Palapattu GS, He C, Tomlins SA, et al. Prognostic value of percent Gleason grade 4 at prostate biopsy in predicting prostatectomy pathology and recurrence. *J Urol* 2016;196:405-11.

[10] Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C, Carroll PR, Carter HB, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;62:976-83.