



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2011

**« DIFFICULTES D'INTERPRETATION DES BIOPSIES
PROSTATIQUES »**

22 NOVEMBRE 2011

Coordination : Gaëlle FROMONT

Avec la participation de :

Yves Allory, Jonathan I Epstein (USA), Vincent Molinié,

Nathalie Rioux-Leclercq, Mathilde Sibony

Sommaire

Introduction	3
Cas N°01 : Adénocarcinome prostatique de score de Gleason 6 (3+3) occupant 1/99 mm	5
Vincent Molinié	
Cas N°02 : Adénose	10
Vincent Molinié	
Cas N°03 : Adénocarcinome prostatique, variant atrophique, de score de Gleason 6 (3+3)	13
Mathilde Sibony	
Cas N°04 : Adénocarcinome prostatique, variant pseudo- hyperplasique, de score de Gleason 7 (3+4, 3 largement majoritaire)	17
Mathilde Sibony	
Cas N°05 : Adénocarcinome acinaire à cellules spumeuses, de haut grade (score de Gleason 9), associé à une réaction inflammatoire macrophagique xanthomateuse	20
Gaëlle Fromont	
Cas N°06 : PIN-like ductal adenocarcinoma of the prostate.	24
Jonathan I. Epstein	
Cas N°07 : Adénocarcinome prostatique infiltrant de score de Gleason 7 (4 majoritaire)	29
Yves Allory	
Cas N°08 : Adénocarcinome prostatique infiltrant de score de Gleason 9 (4 majoritaire)	33
Yves Allory	

Introduction

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme de plus de 50 ans. Chaque année, environ 50.000 nouveaux cas de cancers de la prostate sont diagnostiqués en France et 10.000 hommes décèdent de ce cancer. Le dépistage s'effectue essentiellement par la mesure du taux de PSA sérique, le PSA étant une protéine produite par les cellules épithéliales prostatiques sous l'influence de l'activation du récepteur aux androgènes. L'élévation du taux de PSA sanguin n'est par contre pas spécifique du cancer, puisqu'elle peut s'observer dans d'autres pathologies comme la prostatite. Le diagnostic de cancer ne peut donc être établi formellement qu'après examen des biopsies prostatiques. Plus de la moitié des séries biopsiques effectuées (jusqu'à 70-80% aux Etats-Unis) ne montrent pas de lésions tumorales. Ce faible taux de positivité est expliqué d'une part par le manque de spécificité de l'élévation du PSA, d'autre part par l'échantillonnage à l'aveugle des prélèvements biopsiques, non orientés par les techniques d'imagerie.

Les dosages de plus en plus fréquents des taux de PSA chez les hommes de plus de 50 ans ont induit ces dernières années une augmentation à la fois du nombre de patients biopsiés, et du diagnostic de cancers précoces, de petite taille. Parallèlement, le nombre de prélèvements a également augmenté, au minimum de 12 et jusqu'à 48 voire plus par série.

Les pathologistes se retrouvent donc confrontés quotidiennement à des difficultés d'interprétation de ces biopsies prostatiques. La pratique d'une activité régulière de recours, demandes d'avis reçues par les uropathologistes, fait émerger 3 questions principales :

1/ Est-ce un cancer ? L'affirmation du caractère malin est parfois difficile en raison d'une part de la petite taille des foyers lésionnels (de plus en plus fréquent), d'autre part de la présence de lésions trompeuses. Il peut s'agir soit de lésions bénignes présentant des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques proches des foyers cancéreux, soit au contraire de variants d'adénocarcinomes mimant des lésions bénignes.

2/ C'est un cancer, mais est-ce infiltrant ? Cette question aborde le problème du diagnostic difficile des foyers tumoraux cribriformes et/ou papillaires, et de la différenciation entre lésions précancéreuses type PIN de haut grade et cancers ductaux.

3/ C'est un cancer, mais quel Gleason ? La complexité du score de différenciation de Gleason reflète l'hétérogénéité du cancer prostatique et constitue un facteur pronostic majeur impliqué dans le choix thérapeutique. La modification du Gleason par l'aSUP après 2005 a permis une amélioration substantielle de sa valeur prédictive. Il apparaît donc primordial de préciser les

définitions du Gleason modifié, d'identifier les grades borderline, et de bien classer les tumeurs à composantes multiples.

Ces problèmes diagnostiques quotidiennement rencontrés dans la pratique d'analyse des biopsies prostatiques sont illustrés par les observations proposées, dans le but d'améliorer la reconnaissance des entités trompeuses ou complexes, en soulignant l'implication majeure de l'interprétation histopathologique dans la prise en charge des patients.

Cas N°01 Vincent Molinié

Service de Pathologie, Hôpital Saint Joseph, 75674 Paris Cedex 14

Renseignements cliniques

Homme de 66 ans. Toucher rectal ferme à droite. PSA : 4 ng/ml. 1^{ère} série de biopsies : 1 biopsie positive au niveau du lobe gauche Score de Gleason 5 (3 + 2), sur 1 mm, il y a un an. IRM normale. PSA actuel : PSA 6,22. Volume : 43 cc. Nouveaux prélèvements. 12 biopsies (4 biopsies à droite et 8 biopsies à gauche). Biopsie apex gauche. **Immunohistochimie** : p63 - / p504s +.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique de score de Gleason 6 (3+3) occupant 1/99 mm.

Description histologique

Il existe un foyer de glandes prostatiques bordées d'une seule assise de cellules présentant des noyaux globuleux, augmentés de volume et nucléolés, avec disparition de la couche des cellules basales. Les glandes atypiques sont plus petites que les glandes normales et sont infiltrantes. Le profil immunohistochimique du foyer est p63-/p504s+, confirmant la disparition des cellules basales.

Evolution ultérieure

Décision de prostatectomie radicale: adénocarcinome prostatique plurifocal avec 2 foyers principaux en postéro-latéral droit et gauche de score global 7 (3+4), de siège intra prostatique. Marges saines. pT2c Nx R0.

Commentaires

Le diagnostic de micro foyer d'adénocarcinome prostatique ou foyer minime, repose sur les mêmes arguments que pour les foyers de plus grande taille (1). Dès le faible grossissement en cas de foyer tumoral patent les modifications architecturales sont évidentes. La prolifération tumorale infiltre le tissu prostatique normal. Les glandes tumorales sont disposées de façon anarchique entre les glandes prostatiques résiduelles, elles dissocient le stroma musculaire. Les glandes tumorales de taille variable, souvent plus petites que les glandes normales, et de contours irréguliers sont constituées d'une assise de cellules luminales et n'ont pas d'assise basale. Le cytoplasme des cellules tumorales apparaît souvent plus basophile que celui des cellules prostatiques normales. A plus fort grossissement on retrouve les critères cytologiques de la malignité (Tableau 1) : les noyaux sont volumineux et hyper chromatiques et comportent des nucléoles volumineux (de 1 ou plus). Dans les lumières des glandes tumorales on observe un matériel différent de ce que l'on observe dans les glandes normales ; il s'agit d'un matériel mucineux hétérogène, éosinophile ou basophile sur I-HES, correspondant à des

mucines acides. Le contenu luminal peut comporter également des cristalloïdes. La rétraction péri glandulaire du stroma prostatique est souvent observée au contact des glandes tumorales. Ce signe a toute son importance en cas de foyer minime (1). Ce foyer minime fait discuter des images d'atrophie, hyperplasie post atrophique, adénose (2). L'étude immunohistochimique permet de confirmer la nature maligne de la lésion en montrant la disparition de la couche des cellules basales avec les anticorps dirigés contre les cellules basales : p63, CK5/6 ou CK 903 (3,4). L'anticorps anti p63 est un marqueur utile, facile d'emploi, de sensibilité et spécificité plus élevées que les autres marqueurs : CK 903, CK 5/6. Quel que soit le clone utilisé (YAK3, 4A4) une restauration antigénique faisant appel à un tampon EDTA à pH 9, permet d'obtenir des résultats fiables, l'utilisation d'une restauration antigénique à pH 6 ou 7 exposant à des faux positifs (5). La positivité de l'anticorps anti p504s permet de confirmer la nature tumorale des glandes suspectes. Le marquage avec l'anticorps anti p504s doit être intense, intra cytoplasmique granulaire, apical, parfois circonférentiel, subluminal facilement détectable dès le faible grossissement (4,5). Cet anticorps a une sensibilité de 94,5 à 97% et une spécificité de 94,5% à 100%, indépendamment du degré de différenciation tumorale et du score de Gleason (5). Les foyers tumoraux résiduels après hormonothérapie ou radiothérapie sont également marqués par cet anticorps. Dans les foyers d'atrophie et d'hyperplasie post atrophique il peut exister un faible marquage des glandes prostatiques. Une positivité plus faible a été notée dans certaines variantes de carcinomes prostatiques comme les carcinomes à cellules spumeuses ou les carcinomes pseudo-hyperplasiques (5). Concernant les foyers de moins de 1mm la sensibilité et la spécificité de la p504s, respectivement de 82 à 100% et de 79 à 100%, sont nettement supérieures à celles des anticorps dirigés contre les CK (CK 903 ou CK5/6) et contre la p63 (4). Sur le plan technique, l'optimisation des résultats est obtenue avec une restauration antigénique faisant appel à un pH 9. L'utilisation des deux anticorps, l'un (p504s) comme marqueur positif et l'autre (p63) comme marqueur négatif permet de réduire le risque de faux négatif et de classer correctement plus de 80% des foyers considérés initialement comme des foyers suspects (ASAP). Dans notre expérience, nous avons souligné l'intérêt de l'utilisation d'un cocktail couplant les deux anticorps p63 et p504s (4). Les résultats sont meilleurs que ceux obtenus avec un seul anticorps spécifique des cellules basales, cette méthode permettant de diminuer le nombre de lames utilisées, d'augmenter la sensibilité diagnostique et de réduire le temps et le coût de la technique. Le double marquage par la p63 et la p504s semble être un outil précieux devant un micro foyer tumoral (< 1mm) ou un foyer suspect, permettant dans un plus grand nombre de cas de porter un diagnostic de certitude (4). Le diagnostic d'ASAP ou foyer suspect peut néanmoins parfois être conservé

quand la totalité des critères de malignité n'est pas présente. Dans ce cas, une double lecture ou un avis extérieur peuvent être utiles. En présence d'un micro foyer d'adénocarcinome prostatique confirmé par l'analyse immunohistochimique, le score de Gleason doit être rapporté selon les critères usuels (5). Comme pour toute cartographie prostatique les critères usuels doivent figurer sur le compte rendu : nombre de biopsies positives / nombre total de biopsies ; site de la biopsie positive ; longueur tumeur / longueur de la biopsie ; grades et score de Gleason (sexant par sexant) ; état de la capsule et des filets nerveux (6).

Signification d'un foyer minime : La détection de micro foyer d'adénocarcinome prostatique sur biopsie n'est pas synonyme d'un cancer non significatif sur pièce de prostatectomie (volume tumoral < 0,5cc, SG < 7, pT2). En effet, l'analyse des pièces de prostatectomie chez ces patients montre que dans 8 à 47% des cas selon les séries, il existe un cancer significatif > pT2b et/ou de volume tumoral > 0,5 cc (7). La présence d'un taux de PSA total inférieur à 10 ng/ml, d'un score de Gleason < 7, et d'un toucher rectal normal fait entrer le patient dans un le groupe de bon pronostic de d'Amico (6). Chez ces patients, un protocole de surveillance active peut être proposé, avec contrôle annuel du PSA et réalisation de nouvelles biopsies. Dans l'évolution du suivi, la décision d'un traitement à visée curatrice (chirurgie ou radiothérapie) dépendra du groupe pronostic, des données de l'IRM et de la volonté du patient (6). La recherche de nouveaux tests en cours d'évaluation sera peut-être d'un apport prédictif pour mieux évaluer le potentiel d'agressivité des micro foyers. Outre le score de PCA-3 effectué par le rapport du dosage du PCA-3 urinaire/taux des PSA (Score PCA-3) qui semble être corrélé à l'agressivité de la tumeur, avec une performance supérieure à celle du PSA, PSAD et ratio PSA libre / PSA total (6), la mise en évidence de gènes de fusion TMRSS2-ERG serait également corrélée aux biopsies positives avec une spécificité élevée de 82 à 90 %, à l'agressivité du cancer, et au caractère significatif ou non du cancer (8). La mise en évidence de ces gènes de fusion semblerait avoir un impact négatif sur la survie spécifique chez les patients en simple surveillance. La possibilité d'une détection sur les biopsies par l'anticorps monoclonal de lapin anti ERG (clone 3864, Diagomics, 1/200), qui est corrélée à la présence de gènes de fusion, permet actuellement de mettre en évidence la présence d'un réarrangement ERG-TMRSS2 à partir d'un matériel fixé en formol et inclus en paraffine (9). Plusieurs études ont montré que l'utilisation de cet anticorps avait une sensibilité de 95,7% et une spécificité de 96,5%, une VPP de 95,7% et une VPN de 96,5% (9,10).

Points importants à retenir

1. La présence sur une biopsie prostatique d'un foyer de prolifération glandulaire suspecte (ASAP) est un diagnostic qui peut être levé par une étude immunohistochimique avec les anticorps p63/p504s. Quand le diagnostic d'ASAP est maintenu, une double lecture peut être recommandée.
2. Le diagnostic de carcinome prostatique devant un foyer minime, repose sur les mêmes critères morphologiques que pour les foyers de plus grande taille.
3. Devant un foyer minime il est indispensable de confirmer sa nature cancéreuse par une étude immunohistochimique à l'aide du cocktail d'anticorps p63/p504s.
4. Le score de Gleason doit être donné en rappelant qu'il risque de ne pas être représentatif du score retrouvé sur la pièce de prostatectomie.
5. Une surveillance active peut être proposée chez les patients présentant les critères suivants : toucher rectal normal, taux des PSA < 10 ng/ml, SG < 7 (sans grade 4), et 2 biopsies de moins de 3mm de cancer. Il importe donc de mesurer très précisément la longueur de cancer sur les biopsies.

REFERENCES

- [1] Vieillefond A, Sibony M, Molinié V, Camparo Ph. Pathologie tumorale de la prostate. Elsevier Eds, Paris, 2004.
- [2] Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. Mod Pathol 2004;17: 328-4.
- [3] Molinié V, Fromont G, Sibony M, et al. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl-CoA-racemase (p504s) cocktail in atypical foci in the prostate. Mod Pathol 2004;17:1180-90.
- [4] Molinié V, Vieillefond A, Michiels JF; pour la commission prostate de l'AFAQAP. Evaluation des marqueurs p63 et p504s pour le diagnostic de cancer de prostate. Ann Pathol 2008;28:417-23.
- [5] Molinié V. Score de Gleason, actualités en 2008. Ann Pathol 2008;28:350-3.
- [6] Salomon L, Azria D, Bastide C, et al; membres du CCAFU. Recommandations 2010 prise en charge du cancer de prostate. Prog Urol 2011;20 Suppl 4:S217-51.
- [7] Smith JA Jr. Radical prostatectomy for low risk carcinoma of the prostate. World J Urol 2008;26:443-6.
- [8] Molinié V, Beuzeboc P, Mahjoub WK; Les membres du sous-comité prostate du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. Biologie moléculaire et cancer de prostate : évolution ou révolution ? Ann Pathol 2008;28:354-62.

[9] Park K, Tomlins SA, Mudaliar KM, et al. Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia* 2010;12:590-8.

[10] Yaskiv O, Zhang X, Simmerman K, et al. The utility of ERG/P63 double immunohistochemical staining in the diagnosis of limited cancer in prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1062-8.

Tableau 1 : Critères morphologiques du cancer de prostate sur biopsies

Critères majeurs	Critères mineurs
Architecture	Contenu
Contours irréguliers Infiltrations entre les glandes normales Travées ou massifs cribriformes	Dépôts luminaux mucineux Cristalloïdes Mitoses
Cytologie	
Noyaux irréguliers et hyper chromatiques Nucléoles volumineux	
Glandes	
Disparition de l'assise basale Micro nodules collagéniques Architecture gloméruloïde	Rétraction péri tumorale Stroma fibreux
Invasion péri nerveuse	PINHG au contact
Infiltration de la graisse péri prostatique	

Tableau 2 : Immunohistochimie et foyer minime

- La p504s n'est pas un marqueur spécifique du cancer de prostate et peut être observée dans des foyers de PIN, d'adénose, d'atrophie partielle (crowned glands) et des glandes normales.
- Il faut se souvenir que les analyses de Western blot ont montré qu'il existait dans les cancers de prostate une hyper expression (x 36) de l'AMACR.
- L'expression de la p504s est une variable continue.
- La négativité de la p504s ne doit pas à l'inverse faire sous estimer un diagnostic de cancer ni sous estimer un diagnostic de foyer suspect. Pour ces raisons il faut y associer un marqueur des cellules basales.

Cas N°02 Vincent Molinié

Service de Pathologie, Hôpital Saint Joseph, 75674 Paris Cedex 14

Renseignements cliniques

Homme de 51 ans. PSA : 4,30 ng/ml ; L/T : 13 % ; Volume 37 ; TR : Normal. 12 biopsies (6 sites). lame n° 274518/5 : Partie médiane gauche. **Immunohistochimie** : p63 + / p504s +.

Diagnostic proposé

Adénose.

Description histologique

Il existe un foyer constitué de glandes de petite taille, rapprochées, bordées de cellules au cytoplasme clair, renfermant des noyaux plus ou moins réguliers, mais non nucléolés situés à des hauteurs variables. Les cellules basales sont difficilement identifiables. Le foyer tranche par rapport aux autres glandes prostatiques et paraît être infiltrant. Cependant il n'existe pas de rétraction des glandes suspectes ni de volumineux nucléoles. Il n'est pas retrouvé de matériel nécrotique éosinophile intra luminal. L'analyse immunohistochimique après application des anticorps anti p63/p504s montre la persistance de cellules basales présentant un marquage nucléaire avec la p63, confirmant le caractère bénin de cette lésion. A noter un faible marquage avec la p504s.

Commentaires

L'adénose ou hyperplasie adénomateuse atypique décrite par Brawn en 1982, est une lésion qui intéresse la zone de transition, observée dans 1,6 à 19 % des RTUP (1). Elle est beaucoup moins fréquente sur les biopsies que sur les copeaux de RTUP et pose le problème de diagnostic différentiel du cancer (2). Il s'agit d'une prolifération de glandes de petite taille peu espacées les unes des autres, assez régulières de forme et de contour, et parfois un peu festonnées. Sur les coupes colorées par l'HES les glandes semblent être bordées d'une seule assise cellulaire au cytoplasme clair, renfermant des noyaux plus ou moins réguliers, mais non nucléolés situés à des hauteurs variables. Le stroma au contact n'est pas fibreux et la lésion à faible grandissement reste bien limitée. Les glandes prostatiques au contact ont un aspect normal. Le diagnostic de cancer de prostate sur biopsie peut parfois être difficile à porter sur les colorations standards (HES), ce d'autant qu'un certain nombre de lésions bénignes peut mimer une lésion tumorale (3). Or, il est important de ne pas faire un faux positif de cancer (ne pas sur diagnostiquer) avec les conséquences qu'entraînent le traitement radical mis en place. Ceci impose de savoir reconnaître les lésions pièges. Le plus souvent, ce qui trouble c'est la présence d'un foyer qui tranche, fréquemment constitué de petites glandes. A faible grandissement on n'observe pas, comme dans le cancer, d'augmentation fibreuse du stroma,

et on n'a pas l'impression que les glandes vont ségréger à distance au delà des glandes d'aspect normal. Les arguments en faveur du cancer : architecture, matériel intra luminal, assise basale, nucléoles manquent. L'immunohistochimie est d'un apport important pour identifier une assise basale discontinue (4). Il suffit d'une cellule basale marquée en périphérie (CK 903, CK 5/6, p63) d'un acinus pour éliminer le diagnostic de cancer. A noter qu'avec la p504s il peut exister un marquage faible des cellules prostatiques (5). Le principal diagnostic différentiel est celui d'un adénocarcinome prostatique de grade 2, caractérisé par la présence de foyers tumoraux nodulaires assez bien limités à faible grossissement, tendant à devenir infiltrants en périphérie (6). Ce grade correspond le plus souvent à des carcinomes prostatiques de la zone antérieure de la prostate, diagnostiqués sur copeaux de résection obtenus après RTUP et pièces d'adénectomie, rarement sur biopsies. Pour certains, la positivité de la p504s serait un argument en faveur de la nature précancéreuse de l'adénose. Sur les pièces de prostatectomie ou d'adénomectomie il n'est pas rare de visualiser au contact de foyers d'adénose des foyers d'adénocarcinome prostatique de bas grade (7).

Points importants à retenir

1. L'adénose est un piège diagnostique sur biopsie qui peut se confondre avec un adénocarcinome prostatique de faible grade.
2. Devant un tel aspect le pathologiste devra se rappeler que le diagnostic d'adénocarcinome prostatique de score < 4 est un diagnostic qui ne doit pas être fait sur biopsies.
3. L'analyse immunohistochimique par l'application des anticorps p63/p504s permet d'écartier le diagnostic d'adénocarcinome en montrant la persistance de cellules basales, en sachant qu'il peut exister une faible positivité des cellules luminales avec l'anticorps anti p504s.

REFERENCES

- [1] Brawn PN. Adenosis of the prostate: a dysplastic lesion that can be confused with prostate adenocarcinoma. *Cancer* 1982;49:826-33.
- [2] Armah H, Parwani A. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: a case report with review of the literature. *Diagnostic Pathology* 2008;3:34
- [3] Vieillefond A, Sibony M, Molinié V, Camparo Ph. Pathologie tumorale de la prostate. Elsevier Eds, Paris, 2004.
- [4] Molinié V, Fromont G, Sibony M, Vieillefond A, Vassiliu V, Cochand-Priollet B, et al. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl-CoA-racemase (p504s) cocktail in atypical foci in the prostate. *Mod Pathol* 2004;17:1180-90.

[5] Molinié V, Hervé JM, Lugagne PM, Lebret T, Botto H. Diagnostic utility of a p63/alpha-methyl coenzyme A racemase (p504s) cocktail in ambiguous lesions of the prostate upon needle biopsy. *BJU Int* 2006;97:1109-15.

[6] Molinié V. Score de Gleason, actualités en 2008. *Ann Pathol* 2008;28:350-3.

[7] Zhang C, Montironi R, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, Li Y, Tan PH, et al. Is atypical adenomatous hyperplasia of the prostate a precursor lesion? *Prostate* 2011 (en cours de publication) doi: 10.1002/pros.21391.

Tableau 1 : Comparaison des caractères morphologiques entre adénocarcinome bien différencié et adénose

	Adénocarcinome	Adénose
Contours de la lésion	irréguliers	arrondis
Aspect des glandes	rigides	tortueuses souples
Position du noyau dans la glande	basale	à différents niveaux
Situation des noyaux les uns/aux autres	alignée	aléatoire
Limite apicale cellulaire dans la glande	alignée	à différents niveaux
Sécrétions	Dense éosinophile,+/- cristalloïdes, +/- mucineuse	Cristalloïdes -/+ sympexions + /-
Nucléole	proéminent au moins focal	< 1µm
Couche basale /IHC	absente	Présente mais focale et segmentaire

Cas N°03 Mathilde Sibony

Service Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Cochin, APHP,
75679 Paris Cedex 14

Renseignements cliniques

Homme de 68 ans, taux de PSA sérique de 5.5 ng/ml. 1^{ère} série de biopsies prostatiques.
Biopsie médiane gauche (HES).

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique, variant atrophique, de score de Gleason 6 (3+3).

Description histologique

Sur l'une des deux biopsies, il existe un petit foyer tumoral constitué de glandes prostatiques rondes ou ovales, volontiers rigides, espacées les unes des autres, qui tranche par rapport au reste de la biopsie. Ce foyer d'aspect infiltrant, s'interposant entre les glandes normales, atrophiques ou dilatées, mesure 1.5 mm. L'épithélium tumoral a un aspect atrophique, il est formé de cellules à cytoplasme clair. Les noyaux sont généralement augmentés de taille, et les cellules ont un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. La cytologie est globalement rassurante, car les nucléoles sont souvent peu visibles ; ils sont cependant augmentés de taille dans quelques cellules tumorales et dans les glandes tumorales voisines d'aspect non atrophique. Les cellules basales ne sont pas visibles. Il existe de plus un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dans le stroma prostatique se disposant préférentiellement autour des glandes non tumorales et témoignant d'une prostatite associée.

Commentaires

Le variant atrophique d'adénocarcinome prostatique a été décrit en 1997 par JI Epstein (1) et par D Bostwick (2).

Il est considéré comme l'un des variants mimant une lésion bénigne, pouvant, s'il n'est pas diagnostiqué, être à l'origine d'un faux négatif.

Le diagnostic repose sur l'examen morphologique minutieux du foyer, par comparaison avec les glandes voisines et sur l'immunomarquage.

Les glandes atrophiques peuvent être petites et rondes, parfois plus grandes et dilatées, ce qui a été récemment rapporté en forme microkystique de carcinome atrophique dans laquelle les cellules tumorales ont un aspect atrophique et quelques nucléoles bien visibles (3).

Etant donné que l'aspect architectural du carcinome atrophique est rassurant, la difficulté de en faire le diagnostic est liée à sa reconnaissance dès le faible grossissement (x2.5,

x10). La recherche attentive de caractéristiques cytologiques de malignité se fera alors aux grossissements supérieurs (x20 voire x40). On retrouve en effet les caractéristiques de malignité des cancers prostatiques (noyaux et nucléoles augmentés de taille) dans quelques glandes tumorales atrophiques, mais rarement dans toutes. Ces atypies seront mieux vues dans les glandes tumorales voisines de type acineux classique. Il s'agit d'un grade de Gleason : 3 ; le score est donc ici 6 (3+3).

Idéalement l'utilisation combinée d'un marqueur des cellules basales (marqueur nucléaire : p63 ou marqueur cytoplasmique : cytokératine de haut poids moléculaire) et du marqueur des cellules tumorales prostatiques (racémase ou p504s), permet de conforter le diagnostic.

Dans le variant atrophique de l'adénocarcinome prostatique, il n'y a pas d'assise basale (la p63 est négative) et le cytoplasme des cellules tumorales est faiblement à modérément positif, de façon hétérogène (d'une glande à l'autre), avec la racémase dans 70% des cas (4); d'où la nécessité d'utiliser un marqueur « positif » du cancer (racémase) et un marqueur « négatif » du cancer (p63, cytokératine de haut poids moléculaire 903 ou 34bE12, cytokératine 5/6), pour conforter le diagnostic.

Le variant atrophique se rencontre de novo ou au décours d'un traitement par hormonothérapie (blocage androgénique) pour adénocarcinome prostatique (5). Il est rarement pur, plus volontiers associé à la forme acineuse classique d'adénocarcinome prostatique qu'il faudra rechercher sur la biopsie.

Le diagnostic différentiel principal est **l'atrophie**. Il s'agit d'une lésion bénigne pouvant être associée à une élévation de la concentration du PSA sérique, très fréquemment retrouvée dans la zone périphérique (donc sur les biopsies prostatiques) (6). Il n'a pas été démontré qu'il s'agissait d'une lésion pré-cancéreuse, ni d'une lésion plus fréquemment associée au cancer, mais elle est fréquemment rapportée comme une lésion mimant un cancer de type atrophique (7).

Dans l'atrophie épithéliale, les glandes atrophiques respectent l'architecture du lobule prostatique, les glandes sont souples et peuvent contenir des sympexions mais rarement des cristaux ou des mucines (tableau 1). L'atrophie est parfois kystique et peut poser le problème de diagnostic différentiel avec le carcinome atrophique micro-kystique. Théoriquement, le profil immunohistochimique est inversé par rapport au cancer : les glandes atrophiques possèdent le plus souvent des cellules basales (p63+) et les cellules prostatiques sont négatives ou très faiblement positives pour la racémase (p504s -/+). En

pratique, l'immunomarquage peut être plus délicat à interpréter (8) et on ne posera le diagnostic d'adénocarcinome que si l'on en a la certitude; ceci implique la nécessité de toujours corréler l'immunomarquage à la morphologie standard.

Tableau 1 : Diagnostic différentiel entre adénocarcinome atrophique et atrophie

	Adénocarcinome atrophique	Atrophie
Morphologie		
Contours de la lésion	Irréguliers	Arrondis, respect de l'architecture du lobule
Aspect des glandes	Rigides, parfois kystiques	Tortueuses souples, parfois kystiques, rarement rigides
Stroma		
- sclérose	Variable	Présente
- inflammation	Inhabituelle	Variable
Cytoplasme	Petit, basophile ou amphophile	Petit basophile
Noyau	Augmenté de taille	Sensiblement normal
Nucléole	Proéminent au moins focalement	Peu visible
Sécrétions	Dense éosinophile +/- mucineuse Cristalloïdes Pas de sympexions	Sympexions +/- Cristalloïdes -/+
Assise basale	Absente	Présente mais focale et segmentaire
Immunohistochimie		
Marqueurs des cellules basales : p63, 34bE12, CK5/6	Absents	Présents, mais marquage discontinu
p504s (racémase)	Marquage granulaire intracytoplasmique, faiblement à modérément intense	Absence de marquage (ou très faible marquage)

Points importants à retenir

Les points clés du diagnostic d'adénocarcinome atrophique sont :

1. Acini tumoraux s'infiltrant entre les glandes normales (grade 3 de Gleason)

2. Parfois présence concomitante de glandes d'adénocarcinome conventionnel (acineux)
3. Davantage d'atypies nucléo-nucléolaires (noyaux augmentés de taille, nucléoles visibles) que dans l'atrophie
4. Marqueurs des cellules basales négatifs
5. Racémase faiblement ou modérément positive dans ce variant

REFERENCES

communes avec le cas N°04

Cas N°04 Mathilde Sibony

Service Central d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Cochin, APHP,
75679 Paris Cedex 14

Renseignements cliniques

Homme de 71 ans, taux de PSA sérique de 28 ng/ml, prostate indurée dans son ensemble au toucher rectal. 12 biopsies.

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique, variant pseudo-hyperplasique, de score de Gleason 7 (3+4, 3 largement majoritaire).

Description histologique

Sur deux biopsies, il existe un foyer tumoral mal défini, constitué de grandes glandes d'aspect hyperplasique que l'on distingue mal des glandes prostatiques normales entre lesquelles elles s'interposent. Les glandes tumorales dont l'architecture est complexe comportent souvent des projections papillaires. Ces glandes sont adossées les unes aux autres, revêtues par un épithélium pseudo-stratifié constitué de cellules cylindriques à cytoplasme clarifié. Il n'y a pas de cellules basales. A une extrémité, on retrouve un petit foyer de glandes tumorales fusionnées.

Commentaires

De même que pour le cas précédent, si on ne connaît pas ce variant on peut passer à côté du diagnostic de cancer, et risquer de faire un faux négatif (9). La description du variant pseudo-hyperplasique est récente (10). Il se rencontre soit dans la zone de transition, diagnostiqué sur des copeaux de résection trans-urétrale de prostate ou sur prostatectomie, soit dans la zone périphérique, et le diagnostic se fera sur biopsies. Le variant pseudo-hyperplasique est caractérisé par une augmentation de taille des noyaux, la présence fréquente de sécrétions intra-luminales éosinophiles amorphes et l'absence de cellules basales. Dans près de 50% des cas, on observe de gros nucléoles et/ou des cristalloïdes (10). Pour en faire le diagnostic, il faut donc rechercher attentivement ces critères morphologiques (au fort grossissement au besoin) et s'aider de l'immunomarquage qui montrera une absence de cellules basales (p63 ou CK de haut poids moléculaires négative) et une positivité des cellules tumorales pour la racémase dans 75% des cas en moyenne (11). Cette positivité est modérément intense et souvent hétérogène. L'intérêt supplémentaire de l'immunomarquage dans ce variant est de permettre de mieux apprécier la taille du ou des foyer(s) tumoral(ux), voire de découvrir d'autres foyers passés inaperçus sur la coloration standard.

Les **diagnostics différentiels** principaux sont 1) un foyer de **hyperplasie épithéliale glandulaire bénigne**, et 2) la néoplasie intra épithéliale prostatique de haut grade (acronyme anglosaxon **PINHG**).

Dans l'hyperplasie épithéliale, le profil immunohistochimique est inversé par rapport au cancer : les glandes possèdent des cellules basales nombreuses (p63+ ou CK de haut poids moléculaire +) et les cellules prostatiques dépourvues d'atypies nucléo-nucléolaires sont négatives pour la racémase.

Dans la PINHG, dont l'architecture peut être faite de projections papillaires, les cellules luminales présentent des atypies nucléo-nucléolaires, parfois aussi marquées que dans le cancer, mais il persiste des cellules basales (parfois peu nombreuses). L'immunomarquage montre une positivité des cellules luminales pour la racémase et la persistance des cellules basales (p63 ou CK34bE12+), ce qui est plus démonstratif sur un double marquage utilisant de façon combinée la racémase et un marqueur des cellules basales.

Commentaire global (Cas N°03 et N°04) :

Les formes variantes d'adénocarcinome prostatique qui miment des lésions bénignes tels l'adénocarcinome atrophique et l'adénocarcinome pseudo-hyperplasique, ont été décrites récemment. Il est important de les reconnaître, notamment sur les biopsies prostatiques, afin d'éviter les faux négatifs de cancer (12). Le grade (donc le score) de Gleason s'applique aux variants, et repose sur l'analyse de l'architecture du foyer de cancer. Le plus souvent, les variants atrophique et pseudo-hyperplasique sont de grade 3, parfois de grade 2 (le variant pseudo hyperplasique sera exceptionnellement de grade 4).

L'utilisation de l'immunomarquage combinant deux marqueurs, l'un « négatif » (p63 ou cytokératine de haut poids moléculaire 903 ou 34bE12, cytokératine 5/6), l'autre « positif » (racémase (p504s)), permet le plus souvent de confirmer le diagnostic lorsqu'il a été soupçonné.

Points importants à retenir

Les points clés du diagnostic d'adénocarcinome pseudo-hyperplasique sont :

1. Glandes tumorales accolées les unes aux autres ou proches, d'architecture complexe, avec projections papillaires parfois
2. Matériel intra-luminal amorphe
3. Atypies cytonucléaires présentes (noyau augmenté de taille et nucléole souvent volumineux) à bien rechercher

4. Cristallobes parfois
5. Marqueurs des cellules basales négatifs
6. Racémase modérément intense et souvent hétérogène

REFERENCES

- [1] Cina SJ, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. *Am J Surg Pathol* 1997;21:289-95.
- [2] Egan AJ, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol* 1997;21:931-5.
- [3] Yaskiv O, Cao D, Humphrey PA. Microcystic adenocarcinoma of the prostate: a variant of pseudohyperplastic and atrophic patterns. *Am J Surg Pathol* 2010;34:556-61.
- [4] Farinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for alpha-methyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy. *Hum Pathol* 2004;35:1272-8.
- [5] Têtu B. Morphological changes induced by androgen blockade in normal prostate and prostatic carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:271-83.
- [6] Prando A, Billis A. Focal prostatic atrophy: mimicry of prostatic cancer on TRUS and 3D-MRSI studies. *Abdom Imaging* 2009;34:271-5.
- [7] Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:427-43.
- [8] Wang W, Sun X, Epstein JI. Partial atrophy on prostate needle biopsy cores: a morphologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2008;32:851-7.
- [9] Wolters T, van der Kwast TH, Vissers CJ, Bangma CH, Roobol M, Schröder FH, van Leenders GJ. False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features, and follow-up. *Am J Surg Pathol* 2010;34:35-43.
- [10] Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1039-46.
- [11] Zhou M, Jiang Z, Epstein JI. Expression and diagnostic utility of alpha-methylacyl-CoA-racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2003;27:772-8.
- [12] Vieillefond A, Sibony M, Molinié V, Camparo Ph. *Pathologie tumorale de la prostate*. Elsevier Eds, Paris, 2004, pages 77-93.

Cas N°05 Gaëlle Fromont

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU, 86021 Poitiers Cedex

Renseignements cliniques

Homme de 75 ans, taux de PSA sérique de 8.4 ng/ml, toucher rectal ferme à gauche. Une série de 12 biopsies est effectuée, la biopsie présentée est de topographie médiane gauche, a (HES) et b (CD68).

Diagnostic

Sans immunomarquage complémentaire : Foyer suspect constitué de cellules spumeuses CD68 négatives au sein d'une réaction inflammatoire macrophagique xanthomateuse.

Avec immunomarquage complémentaire : Adénocarcinome acinaire à cellules spumeuses, de haut grade (score de Gleason 9), associé à une réaction inflammatoire macrophagique xanthomateuse.

Description histologique

La carotte biopsique est le siège d'un infiltrat constitué de cellules de taille moyenne, avec un noyau de petite taille, arrondi ou ovalaire, sans nucléole proéminent. Le cytoplasme est abondant, d'aspect spumeux, multivacuolisé. Ces cellules sont agencées sous forme de travées anastomosées ou de cellules isolées, au sein d'un stroma d'abondance variable, sans fibrose collagène notable. L'immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti CD68 montre que les éléments cellulaires présents sur une partie seulement de la biopsie sont d'origine macrophagique. Il persiste cependant toute une zone tissulaire bien démarquée où les éléments cellulaires spumeux sont négatifs pour le CD68.

Les immunomarquages complémentaires montrent que les cellules spumeuses, dans la zone CD68 négative seulement, sont marquées pour la pancytokératine (KL1), la p504s, et le PSA.

Evolution ultérieure

Le patient a été traité par une association radiothérapie externe et hormonothérapie après curage ganglionnaire (négatif). Il a présenté 18 mois après une récurrence biologique (réascension du taux de PSA).

Commentaires

Adénocarcinome prostatique à cellules spumeuses

L'adénocarcinome à cellules spumeuses est une variante de cancer prostatique initialement décrite par Epstein en 1996. Les cellules tumorales sont caractérisées par un cytoplasme abondant, clair mais non optiquement vide, d'aspect spumeux. Les noyaux, arrondis ou ovalaires, présentent peu ou pas d'atypies. En effet, ils sont le plus souvent de petite taille, sans nucléoles proéminents. Dans une série de 55 carcinomes spumeux de haut grade

rapportée par Epstein, il n'existe aucune atypie nucléaire dans 70% des cas (1). Bien qu'initialement décrites comme des tumeurs de bas grade, certains carcinomes à cellules spumeuses présentent des caractéristiques architecturales peu différenciées, avec un potentiel d'agressivité marqué (1, 2). Dans le cas de ces tumeurs de haut grade, les éléments cellulaires sont agencés soit en massifs cribriformes mal limités, soit en glandes fusionnées ou pauvrement formées, soit en travées ou sous forme de cellules isolées. Dans environ la moitié des cas, le carcinome à cellules spumeuses est associé à une composante acinaire plus classique, ce qui en facilite le diagnostic (1). Les caractéristiques immunophénotypiques des cellules tumorales sont le plus souvent identiques à celles des formes classiques, à savoir une absence de positivité pour les marqueurs des cellules basales, et un marquage positif pour p504s et PSA. Néanmoins, un petit nombre de tumeurs dans la série d'Epstein montrait une expression aberrante des marqueurs des cellules basales, avec 7 cas positifs pour les cytokératines de haut poids moléculaire et 1 cas focalement positif pour p63 (1).

Tout groupement cellulaire à cellules claires ou spumeuses dans le tissu prostatique peut poser un problème de diagnostic différentiel avec cette entité, à savoir les glandes de Cowper, le carcinome prostatique précédemment traité par hormonothérapie, et les lésions inflammatoires macrophagiques type xanthome. Les glandes de Cowper, ou glandes bulbo-uréthrales, sont aisées à identifier. En effet, elles sont constituées de lobules acinaires revêtus de cellules claires de petite taille, sans atypies, avec un canal central et parfois quelques faisceaux musculaires lisses leur conférant un aspect très « organoïde ». Les cancers prostatiques traités par hormonothérapie présentent par contre une morphologie très voisine des carcinomes spumeux. En effet, le traitement va induire une atrophie acinaire, avec fréquemment une perte de l'architecture glandulaire, une pycnose nucléaire avec perte du nucléole proéminent, et un aspect spumeux du cytoplasme. Néanmoins, la notion de traitement antérieur peut être aisément vérifiée, et de plus le tissu prostatique non tumoral adjacent présentera alors des lésions d'atrophie diffuse évocatrices. Par ailleurs, le traitement hormonal s'adresse classiquement à des patients présentant des cancers évolués, ne faisant pas l'objet de prélèvements biopsiques.

Xanthome prostatique

Le xanthome est défini par un infiltrat inflammatoire macrophagique constitué d'histiocytes spumeux. La localisation prostatique est rare, avec une série de 40 cas rapportée par Epstein en 2007 (3). Les cellules macrophagiques sont caractérisées par un noyau arrondi, de petite taille, sans nucléole proéminent, avec un cytoplasme abondant, vacuolisé. Elles sont groupées soit en amas parfois bien limités, soit sous forme de travées ou de cellules isolées. Les cellules

xanthomateuses expriment le CD68 (sauf 1 cas dans la série de Epstein), et sont négatives pour les anticorps anti pan-cytokératine. La quasi totalité de ces éléments cellulaires sont de plus négatifs pour la p504s et le PSA. Quelques cas exceptionnels peuvent montrer une expression focale du PSA, sans doute en raison d'une phagocytose d'éléments épithéliaux prostatiques (3). L'origine des infiltrats inflammatoires xanthomateux dans la prostate n'est pas connue, sans relation identifiée avec les hyperlipidémies. L'association infiltrat inflammatoire xanthomateux et carcinome prostatique, si elle est peu décrite dans la littérature, est rapportée cependant dans 5 des 7 cas de xanthome prostatique publiés par Sebo en 1994 (4).

Relations inflammation - carcinome prostatique

Cette observation illustre d'une part la difficulté d'identifier une prolifération tumorale au sein d'un infiltrat inflammatoire (d'autant plus si leur morphotype est voisin), et d'autre part pose le problème de l'implication des phénomènes inflammatoires dans la carcinogénèse prostatique. De nombreuses données épidémiologiques, histopathologiques et moléculaires vont dans le sens d'une implication directe de l'inflammation chronique dans le développement du cancer de la prostate, par l'intermédiaire de phénomènes de stress oxydant et de production de radicaux libres (5, 6, 7). Au sein de l'infiltrat inflammatoire, les macrophages semblent jouer un rôle majeur dans les relations avec les processus tumoraux, par la production de cytokines et de facteurs de croissance, en particulier la molécule MIC-1 (macrophage inhibitory cytokine 1) (8) Un modèle de carcinogénèse à partir de lésions inflammatoires chroniques a été proposé, avec une accumulation successive au niveau des cellules épithéliales prostatiques d'altération génétiques et épigénétiques et une transition morphologique entre des lésions d'atrophie inflammatoire proliférative (PIA), de néoplasie intraépithéliale de haut grade (HGPIN), et de cancer infiltrant (7, 9). La PIA est de ce fait actuellement considérée pour beaucoup comme une véritable lésion précancéreuse.

Points importants à retenir

1. Le carcinome prostatique à cellules spumeuses est un piège diagnostique, en raison du caractère fréquemment peu atypique des cellules.
2. Les principaux diagnostics différentiels sont d'une part les cancers précédemment traités par hormonothérapie, d'autre part les infiltrats inflammatoires macrophagiques xanthomateux.
3. La possibilité de coexistence des lésions tumorales et xanthomateuses fait préconiser devant une infiltration monomorphe de cellules spumeuses un immunomarquage complet associant CD68, p504s, PSA et pan-cytokératine.

REFERENCES

- [1] Zhao J, Epstein JI. High-grade foamy gland prostatic adenocarcinoma on biopsy or transurethral resection. A morphologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:583-90.
- [2] Tran TT, Sengupta E, Yang XJ. Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:618-23.
- [3] Chuang AY, Epstein JI. Xanthoma of the prostate. A mimicker of high-grade prostate adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1225-30.
- [4] Sebo TJ, Bostwick DG, Farrow GM, Eble JN. Prostatic xanthoma: a mimic of prostatic adenocarcinoma. *Human Pathol* 1994;25:386-9.
- [5] Mac Lellan GT, Eisenberg R, Fleshman RL, Taylor JM, Fu P, Resnick MI, et al. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-Year follow-up study. *J Urol* 2006;176:1012-6.
- [6] Sciarra a, Di Silvero F, Saliccia S, Autran Gomez AM, Gentilucci A, Gentile V. Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link?. *Eur Urol* 2007;52:964-72.
- [7] De Marzo AM, Platz E, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-69.
- [8] Karan D, Holzbeierlein J, Thrasher JB. Macrophage inhibitory cytokine-1: possible bridge molecule of inflammation and prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:2-5.
- [9] Wang W, Bergh A, Damber JE. Morphological transition of proliferative inflammatory atrophy to high grade intraepithelial neoplasia and cancer in the human prostate. *Prostate* 2009;69:1378-86.

Case N°06 JI Epstein

Department of Pathology, The John Hopkins Hospital, Baltimore, USA

Clinical history

A 68 year old man was noted to have an elevated serum PSA level of 6.5 ng/ml. and underwent a 12 core needle biopsy.

Diagnosis

PIN-like ductal adenocarcinoma of the prostate.

Histological description

Large areas of 3 of the prostate cores were composed of glands resembling PIN at low magnification. These glands were about the same size as benign glands and many had papillary infolding, although they looked more basophilic at low power. In one of the cores, there were strips of the atypical glandular epithelium along the edge of the core. At higher magnification, there was pseudostratification of enlarged, hyperchromatic nuclei. Only focal visible nucleoli were noted. A triple stain showed an absence of basal cells (p63, HMWCK) in all foci and the glands were positive for AMACR.

Discussion

While most adenocarcinomas of the prostate are composed of cuboidal cells arranged in acini, 0.4% to 0.8% of prostate cancers show distinctive tall columnar cells in papillary or cribriform structures and are classified as prostatic duct adenocarcinomas (1). When prostatic duct adenocarcinomas arise in large primary periurethral prostatic ducts, they may grow as exophytic lesions into the urethra, most commonly in and around the verumontanum. Patients may present with either obstructive symptoms, or gross or microscopic hematuria. Tumors arising in the more peripheral prostatic ducts may or may not have a urethral component and may be palpable on rectal examination. Although prostatic duct adenocarcinoma can be the sole component, more frequently it is found admixed with tumor showing acinar differentiation. The latter is encountered in about 5% of prostatic carcinoma cases and has originally led some to challenge the concept of prostatic duct as a distinct variant (2). In most cases with mixed acinar and ductal features, the two components are intimately comingled. Other relationships seen between the two types include the co-existence of a centrally located duct carcinoma with a peripherally located acinar tumor. A prostatic duct adenocarcinoma can also express acinar differentiation in either prior or subsequent biopsies. Similarly, metastases from a ductal carcinoma may be purely ductal, acinar, or mixed (1, 3)

Prostatic duct adenocarcinomas show a variety of architectural patterns.

Tumors that grow into the urethra as exophytic lesions are often papillary. They are characterized by tall pseudostratified epithelial cells with abundant, usually amphophilic cytoplasm, in contrast to the cuboidal to columnar single cell layer of epithelium seen with acinar prostatic carcinomas. Occasionally the papillary fronds within prostatic duct adenocarcinoma may be composed of clear cells or mucinous epithelium, yet have pseudostratification of the nuclei typical of prostatic duct adenocarcinomas. Although the papillary pattern of prostatic duct adenocarcinoma is most commonly seen on transurethral resection material, occasionally this papillary pattern may also be seen on needle biopsy material. Uncommonly, benign glands can demonstrate papillary hyperplasia, which is distinguished from ductal adenocarcinoma by the presence of bland cuboidal epithelium.

The cribriform pattern of prostatic duct adenocarcinomas is more commonly seen deeper within the tissue, although it may also be noted in the exophytic urethral component of the lesion. The cribriform pattern is formed by back-to-back large glands with intraglandular epithelial bridging resulting in the formation of slit-like lumens. The epithelial lining is composed of pseudostratified tall columnar epithelium often with amphophilic cytoplasm. This pattern of prostatic adenocarcinoma differs from the cribriform pattern of prostatic acinar adenocarcinoma which is composed of cuboidal epithelium and punched-out round lumina. It is not uncommon to find areas of papillary formation admixed with cribriform patterns.

Other patterns of prostatic duct adenocarcinoma, which by themselves may be difficult to identify as being of prostatic duct origin, may be seen in association with either the papillary or cribriform pattern. Occasionally, solid tumor masses with numerous thin-walled vessels distend prostatic ducts. This pattern is a compact papillary form of prostatic duct adenocarcinoma, since areas can be seen where the solid pattern containing these thin fibrovascular cores open up into more recognizable papillary structures. Prostatic duct adenocarcinomas may also grow as solid nests of tumors with central necrosis. Without seeing this solid pattern in association with more recognizable prostatic duct adenocarcinoma, this pattern cannot be distinguished from poorly differentiated prostatic acinar adenocarcinoma.

Prostatic duct adenocarcinomas may also invade as single glands lined by tall columnar epithelial cells unlike the cuboidal cells that characterize typical acinar prostatic carcinoma. The single infiltrating glands of prostatic duct adenocarcinoma resemble infiltrating colonic adenocarcinoma. The differentiation between prostatic duct adenocarcinoma and secondary involvement of the prostate by colonic adenocarcinoma can be made by finding more typical

prostatic duct adenocarcinoma elsewhere within the biopsy, as well as by immunohistochemical demonstration of PSA and prostate-specific acid phosphatase (PSAP) in ductal adenocarcinoma. Adding B-catenin, CDX-2, villin for colon cancer and prostein (P501S) for prostate cancer to the immunohistochemistry panel can be of further utility in such a differential (4). Rare patterns of prostatic duct adenocarcinoma include those with mucinous and goblet cells, foamy gland, Paneth cell neuroendocrine differentiation, and micropapillary (5).

PIN-like ductal adenocarcinomas closely resemble high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) composed of simple glands with predominantly flat or tufting architecture (6). Cytologically, tumors are characterized by tall columnar atypical cells, basally located nuclei, and amphophilic cytoplasm. The tumors lack marked pleomorphism, necrosis, solid areas, cribriform formation, or true papillary fronds. No basal cells are present on p63 and/or high molecular weight cytokeratin staining. PIN-like ductal adenocarcinoma differs from HGPIN by: 1) the presence of cystically dilated glands manifested as strips of atypical epithelium along the edge of the core; 2) occasionally more crowded glands than HGPIN; 3) a greater predominance of flat architecture; and 4) less frequently prominent nucleoli. Verification often requires the immunohistochemical documentation of the absence of basal cells in numerous atypical glands. Recognition of this entity is critical to differentiate it from both HGPIN and conventional ductal adenocarcinoma.

Ductal adenocarcinoma on needle biopsy may be particularly difficult to diagnose in that there may be mild cytologic atypia without prominent nucleoli (7). The other feature that can result in underdiagnosis of prostatic duct adenocarcinoma on needle biopsy is tumor fragmentation, resulting in small detached foci of carcinoma.

Ductal adenocarcinomas, as they arise in ducts, may show residual staining for high molecular weight cytokeratin staining. Regardless of whether the ductal adenocarcinomas consists of a small focus or there is basal cell staining, these tumors should be treated aggressively.

We indicate that ductal carcinoma carry the connotation of Gleason score 8 tumor (8). The one exception is PIN-like ductal adenocarcinoma which should be graded as Gleason score 3+3=6, since PIN-like ductal adenocarcinoma is accompanied by Gleason score 6 acinar carcinoma and behaves similar to Gleason score 6 acinar cancer.

Most consider ***ductal morphology to connote an aggressive type of cancer*** (1). In the older literature, men who underwent radical prostatectomy for ductal adenocarcinomas had large tumors, advanced pathologic stage, and when compared to acinar carcinoma a shortened time to progression (7). What must also be factored in is that many ductal adenocarcinomas present

with advanced clinical stage and are not even candidates for radical prostatectomy. In a recent study, we found no difference in pathologic stage between ductal and nonductal cases for Gleason score 8 to 10 cases, regardless of the percentage of the ductal component (9). This study showed that ductal adenocarcinoma admixed with Gleason pattern 3 was more aggressive than Gleason score 7 acinar cancer, as long as the ductal component was $\geq 10\%$. In cases with a very minor ductal component, these differences were lost. In addition, Gleason score 8 to 10 tumors with ductal features were not significantly more aggressive than pure acinar Gleason score 8 to 10 cancers in which the pure high-grade tumor, regardless of ductal features, determines the behavior.

In cases where the urologist takes only a limited transurethral biopsy of the prostate, the entire specimen may consist of a small focus of prostatic duct adenocarcinoma. These tumor foci represent the "tip of the iceberg," where there is more extensive unsampled duct adenocarcinoma involving the underlying ductal system. The one exception is the rare case when there is a good sampling of the prostate with a sizable transurethral resection, and there is only a small focus of ductal adenocarcinoma; the prognosis in this situation is unknown. Needle biopsy sampling of peripheral prostatic tissue may be advisable in these cases.

The presence of the TMPRSS2-ERG gene fusion in some cases of prostatic ductal adenocarcinoma supports the concept that ductal adenocarcinoma and acinar adenocarcinoma may be related genetically (10). However, the significantly lower rate of the gene fusion in pure ductal adenocarcinoma cases underscores the fact that genetic and biologic differences exist between these two tumors that may be important for future therapeutic strategies.

Take home messages

1. Ductal adenocarcinoma of the prostate is an unusual variant of prostate adenocarcinoma that has unique morphological and in some cases clinical features.
2. It is critical to distinguish ductal adenocarcinoma from a variant of benign, premalignant, and malignant mimickers.
3. Although typically ductal adenocarcinomas of the prostate are associated with a poor prognosis, there are several situations (i.e. limited cancer on an extensive transurethral resection, PIN-like ductal adenocarcinoma) in which the prognosis may not be as adverse.

REFERENCES

- [1] Epstein JI, Woodruff JM. Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 1986;57:111-9.
- [2] Bock BJ, Bostwick DG. Does prostatic ductal adenocarcinoma exist? *Am J Surg Pathol* 1999;23:781-5.
- [3] Gong Y, Caraway N, Stewart J, Staerckel G. Metastatic ductal adenocarcinoma of the prostate: cytologic features and clinical findings. *Am J Clin Pathol* 2006;126:302-9.
- [4] Owens C., Epstein J.I. and Netto G.J. Distinguishing prostatic from colorectal adenocarcinoma on biopsy samples: the role of morphology and immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:599-603.
- [5] Lee TK, Miller JS, Epstein JI. Rare histological variants of prostatic ductal adenocarcinoma. *Pathology* 2010;42:319-24.
- [6] Tavora F, Epstein JI. High grade prostatic intraepithelial neoplasia-like ductal adenocarcinoma of the prostate: A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1060-7.
- [7] Brinker DA, Potter SR, Epstein JI. Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1471-9.
- [8] 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.
- [9] Amin A, Epstein JI. Pathological stage of prostatic ductal adenocarcinoma at radical prostatectomy: Affect of percentage of the ductal component and associated grade of acinar adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:615-9.
- [10] Lotan TL, Toubaji A, Albadine R, Latour M, Herawi M, Meeker AK et al. TMPRSS2-ERG fusions are infrequent in prostatic ductal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:359-365.

Cas N°07 Yves Allory

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Henri Mondor, APHP,
94010 Créteil Cedex

Renseignements cliniques

Homme de 58 ans, taux de PSA sérique de 6,05 ng/ml, 1^{ère} série de biopsies prostatiques.
Biopsie médiane droite (HES).

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique infiltrant de score de Gleason 7 (4 majoritaire).

Description histologique

Sur la biopsie prostatique examinée, on observe un foyer de prolifération glandulaire, mesurant 2 mm, d'aspect infiltrant et désorganisé, avec quelques noyaux bien nucléolés, correspondant à un adénocarcinome prostatique. Le score de Gleason est évalué à 7 (4+3), devant la présence majoritaire de glandes carcinomateuses petites et mal définies avec une lumière mal formée, associées à quelques glandes bien formées et irrégulièrement dispersées.

Commentaires

L'évaluation sur les biopsies prostatiques du score de Gleason constitue un élément essentiel avant d'envisager les différentes options thérapeutiques pour chaque patient. Ce score constitue en effet, avec la valeur des PSA sériques et le stade clinique, un facteur pronostique majeur de l'adénocarcinome prostatique, qu'il s'agisse de prédire la rechute biochimique des PSA après traitement, les récurrences locales, les métastases ganglionnaires ou viscérales, ou la survie globale, et quelles que soient les modalités thérapeutiques (surveillance seule, radiothérapie, curiethérapie, prostatectomie radicale, cryothérapie ou ultrasons focalisés de haute intensité). Ainsi, pour les cancers localisés, la classification de d'Amico, basée sur le score de Gleason au diagnostic, les PSA et le stade clinique, distingue trois groupes en fonction du risque de progression, et permet de proposer des traitements en fonction de ces groupes (tableau 1).

Décrite pour la première fois en 1966, la classification de Gleason, basée uniquement sur les aspects architecturaux observés à faible grossissement (objectif X10), a été définie initialement comme un score correspondant à la somme des deux grades les plus représentés (1). Ses définitions ont ensuite évolué parallèlement aux évolutions diagnostiques et thérapeutiques successives (dépistage du cancer de prostate par le dosage des PSA, biopsies à l'aiguille en sextant puis biopsies de saturation, développement de l'immunohistochimie, identification de nouvelles entités histopathologiques, développement de la prostatectomie), et

une conférence de consensus de l'ASUP en 2005 a permis de définir un score de Gleason modifié, constituant actuellement le système de référence (2).

Cette révision du score de Gleason a notamment porté sur les définitions respectives des grades 3 et 4, dont la distinction sur les biopsies prostatiques constitue un des enjeux majeurs. En effet, la présence d'un contingent de grade 4 sur les biopsies témoigne d'un contingent plus agressif, exclut la surveillance active comme option thérapeutique, plaide pour une non conservation des bandelettes neurovasculaires en cas de prostatectomie, et pour la réalisation d'un curage ganglionnaire.

Le grade 4 était initialement limité dans la classification de Gleason aux glandes fusionnées ou aux structures cribriformes aux contours irréguliers. La conférence de consensus en 2005 a élargi cette définition en précisant que les glandes mal définies avec des lumières glandulaires mal formées, tels que celles présentes sur la biopsie du cas n°7, devaient aussi être classées comme des lésions de grade 4. Ces aspects sont fréquemment associés à des aspects cribriformes ou de glandes fusionnées facilement reconnus comme de grade 4. Ils peuvent aussi être isolés sous forme de foyer carcinomateux de petite taille sur les biopsies prostatiques. Deux difficultés doivent alors être surmontées. Il faut savoir dissocier la taille du foyer et l'évaluation du grade, ne pas identifier tout foyer carcinomateux de petite taille à un cancer de bas grade mais appliquer strictement les critères de définition. Il est ainsi possible de diagnostiquer un adénocarcinome de score de Gleason 8 (4+4) sur un foyer de moins d'un mm constitué seulement de glandes mal définies (3). Il faut aussi pouvoir distinguer les glandes mal définies de glandes de grade 3 avec quelques aspects tangentiels qui peuvent rendre les lumières glandulaires mal visibles. Lorsque ces aspects de lumière mal visibles sont nombreux, ils ne peuvent toutefois pas être expliqués par une coupe tangentielle et doivent être classés en grade 4.

La conférence de 2005 a par ailleurs reconnu que sauf exceptions presque tous les aspects cribriformes étaient classés en grade 4. Les aspects de grade 3 sont désormais pratiquement restreints aux glandes individualisées, bien formées qui s'insinuent entre les acini non tumoraux. Selon la conférence de consensus, les glandes cribriformes arrondies, bien limitées et de taille comparable aux glandes normales, pouvaient être aussi classées en grade 3. Mais aucune étude pronostique n'a jamais porté sur ces aspects qui, s'ils existent, restent exceptionnels, et Epstein a proposé récemment de les regrouper avec l'ensemble des aspects cribriformes dans le grade 4 (4). Ces définitions respectives des grades 3 et 4 sont à appliquer quel que soit le type de tissu examiné, qu'il s'agisse en particulier de biopsies prostatiques ou de pièces de prostatectomie radicale.

L'ensemble de ces changements dans le diagnostic des tumeurs de score 6 et 7 a conduit logiquement à augmenter la part relative des scores 7 par rapport aux scores 6 (5-7). Par exemple, Billis et al ont rapporté que la proportion des biopsies prostatiques avec un score de Gleason 6 diminue de 68% à 49%, tandis que celle des biopsies avec un score de Gleason 7 augmente de 26% à 39% lorsqu'on utilise le schéma de Gleason modifié (5). Quelques études rétrospectives ont évalué la performance pronostique du score de Gleason modifié. Billis et al. ont par exemple montré pour 172 patients que le score de Gleason modifié avait une valeur pronostique plus discriminante comparé au score de Gleason classique (5). Parallèlement, le pronostic des tumeurs de score 6 a été amélioré « artificiellement », ces tumeurs formant désormais un groupe homogène de tumeurs d'évolution favorable : elles sont pratiquement guéries dans 100% des cas lorsqu'elles sont confinées à la prostate avec une marge d'excision négative. Ce glissement vers les hauts grades a également des conséquences cliniques, en particulier sur le type de traitement proposé. Par exemple, les patients diagnostiqués avec une tumeur de score de Gleason ≥ 7 ne se voient pas proposer de surveillance active mais un traitement radical.

La reproductibilité interobservateur et les discordances entre le score de Gleason estimé sur les biopsies et celui observé sur la pièce de prostatectomie constituent une limite importante de la classification de Gleason. Plusieurs groupes ont cherché à déterminer si le système de Gleason modifié comparé au score de Gleason classique permettait d'améliorer la reproductibilité et/ou de réduire les taux de discordance, mais les résultats ont été contradictoires, et ne permettent pas de conclusion définitive (8).

Points importants à retenir

1. Le score de Gleason estimé sur les biopsies prostatiques est un élément majeur dans la discussion des options thérapeutiques à proposer aux patients
2. Les définitions de référence du score de Gleason à appliquer sont celles de la conférence de consensus 2005 de l'ISUP (score de Gleason modifié)
3. Les glandes carcinomateuses mal définies avec des lumières mal formées doivent être considérées comme des lésions de grade 4

REFERENCES

[1] Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al. Original Gleason system versus 2005 ISUP modified Gleason system: the importance of indicating which system is used in the patient's pathology and clinical reports. Eur Urol 2010;58:369-73.

- [2] Epstein JI, Allsbrook Jr WC, 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.
- [3] Fine SW, Epstein JI. Minute foci of Gleason score 8-10 on prostatic needle biopsy: a morphologic analysis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:962-8.
- [4] Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433-40.
- [5] Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Fereira U. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology Consensus Conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008; 180:548-52.
- [6] Zareba P, Zhang J, Yilmaz A, Trpkov K. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. *Histopathology* 2009;55:384-91.
- [7] Kuroiwa K, Uchino H, Yokomizo A, Naito S. Impact of reporting rules of biopsy Gleason score for prostate cancer. *J Clin Pathol* 2009;62:260-3.
- [8] Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma on biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006; 449:622-7.

Tableau 1 : Classification de d'Amico

- **le cancer de la prostate à faible risque**

- Stade clinique: T2a (et)
- Score de Gleason : ≤6 (et)
- Valeur du PSA (ng/ml) : ≤10

- **le cancer de la prostate à risque intermédiaire**

- Stade clinique : T2b (ou)
- Score de Gleason : 7 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : 10-20

- **le cancer de la prostate à risque élevé**

- Stade clinique : ≥ T2c (ou)
- Score de Gleason : ≥ 8 (ou)
- Valeur du PSA (ng/ml) : > 20

Cas N°08 Yves Allory

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Henri Mondor, APHP,
94010 Créteil Cedex

Renseignements cliniques

Homme de 51 ans, taux de PSA sérique de 11 ng/ml. Biopsie médiane gauche (a, HES) et biopsie basale droite (b, HES).

Diagnostic

Adénocarcinome prostatique infiltrant de score de Gleason 9 (4 majoritaire)

Description histologique

Ces deux biopsies sont le siège d'un adénocarcinome prostatique avec des aspects architecturaux différents. La biopsie (a) comporte une prédominance de glandes carcinomateuses bien formées, irrégulièrement dispersées (grade 3), et une minorité de glandes fusionnées (grade 4). Le score de Gleason sur la biopsie (a) est donc 7 (3 majoritaire). La biopsie (b) est infiltrée massivement par des massifs cribriformes, aux contours irréguliers, correspondant à des lésions de grade de Gleason 4, associés à deux massifs centrés par de la nécrose (aspect de comédonécrose), correspondant à des lésions de grade de Gleason 5. Le score de Gleason sur la biopsie (b) est donc 9 (4 majoritaire). Le score global, correspondant au pire score observé sur l'ensemble des biopsies, est donc évalué à 9 (4 majoritaire).

Commentaires

Comme il a été rappelé dans le cas précédent N°7, l'évaluation du score de Gleason sur les biopsies prostatiques est un élément déterminant dans la discussion des options thérapeutiques. Compte tenu de l'échantillonnage tumoral réalisé lors des procédures biopsiques, il y a toutefois un risque intrinsèque de sous-estimer le grade. Les définitions du score de Gleason ont donc été adaptées de façon à limiter ce risque, et s'appliquent différemment sur les biopsies et les pièces de prostatectomie radicale. Elles ont été précisées lors d'une conférence de consensus de la SFUP en 2005 (1).

Tout d'abord, la présence d'un grade élevé (observé à l'objectif X10) sur une biopsie doit toujours être incluse dans le score de Gleason, quel que soit le pourcentage observé. En effet, la présence de ce contingent sur la biopsie témoigne le plus souvent d'une tumeur prostatique significative. Lorsque les trois grades 3, 4 et 5 sont présents sur la même biopsie en proportions variées, le score doit comprendre le grade le plus représenté et le grade le plus élevé. Il s'agit d'une modification importante par rapport à la définition initiale du score de Gleason basée sur la somme du grade principal et du 2^{ème} grade le plus important. En comparant l'évolution de patients traités par prostatectomie, il a en effet été bien montré que

les patients avec des biopsies comportant des contingents principaux de grades 3 et 4, et un contingent minoritaire de grade 5, évoluaient comme les patients avec des biopsies de score de Gleason 8 à 10. Ainsi, à titre d'exemple, les tumeurs sur biopsies avec un contingent principal de grade 3, un 2^{ème} contingent de grade 4 et un contingent minoritaire de grade 5 doivent être rapportées comme des tumeurs de score de Gleason 8 (3+5). A la différence des biopsies, sur pièce de prostatectomie, lorsqu'il y a un contingent de grade 5 minoritaire par rapport aux contingents de grade 3 et 4 (par définition, moins de 5% du volume total), il n'est pas intégré dans le score de Gleason mais doit être mentionné sous forme d'un grade tertiaire (par exemple score de Gleason 7(4+3) avec grade tertiaire 5 sous forme de quelques cellules isolées) (1-3).

A l'inverse, en présence d'un grade élevé sur une biopsie, on doit ignorer les aspects de bas grade s'ils occupent moins de 5% de la surface tumorale. Par exemple, une carotte biopsique avec une tumeur comportant 98% de grade de Gleason 4 et 2% de grade 3 doit être rapportée comme une tumeur de score de Gleason 8 (4+4). Cette règle est également une modification significative par rapport à la classification initiale de Gleason qui aurait proposé dans ce cas un score de Gleason 7 (4+3).

Dans le contexte d'une série de biopsies réalisées chez un patient, une autre question importante concerne l'évaluation du score quand des grades différents sont présents d'une biopsie à l'autre. La recommandation est de fournir le score pour chaque biopsie. Il a en effet été montré que c'est le pire score de Gleason d'une série de biopsie prostatique qui est le mieux corrélé au score de Gleason et au stade observés au final sur la pièce de prostatectomie, plutôt que le score moyen qui combinerait les grades des différentes biopsies (4, 5). Il n'y a pas de consensus pour savoir s'il faut fournir un score global en plus des scores par biopsie. Toutefois, les urologues tendent à retenir comme score global le score le plus élevé, et il peut être conseillé de le faire apparaître en clair dans la conclusion. Dans le cas n°8, les 2 biopsies ont des scores différents, mais c'est le score le plus élevé 9 (4+5) qui doit être retenu comme score global, même si le contingent de grade 5 est globalement minoritaire. Des difficultés peuvent toutefois apparaître lorsqu'une seule biopsie comporte un foyer tumoral de score élevé et de petite taille, alors que toutes les autres biopsies envahies comportent des foyers tumoraux de score plus faible. Dans ces cas, on peut se demander si le score moyen de l'ensemble des biopsies ne serait pas plus pertinent.

Lorsque les biopsies sont rassemblées dans un même pot, il n'y a pas de consensus pour savoir s'il faut ou non grader séparément chaque biopsie. La difficulté tient à l'intégrité incertaine des biopsies qui peut conduire à des scores erronés. Sous réserve que les biopsies

restent intactes, certains pathologistes préconisent toutefois de fournir des scores pour chaque biopsie. Quand on n'est pas sûr de l'intégrité des biopsies, il faut seulement donner un score global pour le pot en raison du risque d'erreur si les biopsies sont fragmentées.

Points importants à retenir

1. Sur une biopsie prostatique, le grade le plus élevé doit toujours être intégré au score de Gleason.
2. Lorsque les biopsies comportent des grades de Gleason différents, le score de Gleason pour chaque biopsie doit être rapporté.
3. Le pire score reflète mieux le score de Gleason sur la pièce de prostatectomie que le score moyen des différentes biopsies.

REFERENCES

- [1] Epstein JI, Allsbrook Jr WC, 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] Shah RB. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1810-6.
- [3] Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol* 2010;183:433-40.
- [4] Kunju LP, Daignault S, Wei JT, Shah RB. Multiple prostate cancer cores with different Gleason grades submitted in the same specimen container without specific site designation: should each core be assigned an individual Gleason score? *Hum Pathol* 2009;40:558-64.
- [5] Trpkov K, Zhang J, Chan M, Eigel BJ, Yilmaz A. Prostate cancer with tertiary Gleason pattern 5 in prostate needle biopsy: clinicopathologic findings and disease progression. *Am J Surg Pathol* 2009;33:233-40.