



## Modifications Histologiques de la Prostate Normale et Cancéreuse après Traitement (hormonothérapie et radiothérapie) et leurs Conséquences sur l'Interprétation du Score de Gleason.



➤ **Dr Vincent Molinié** Service de Pathologie, Hôpital saint Joseph - Paris

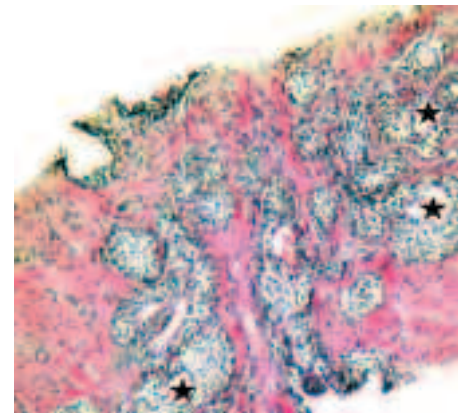
L'étude des biopsies prostatiques reste en 2005 l'examen standard pour permettre d'établir le diagnostic de cancer de prostate [19]. En cas de cancer sur une ou plusieurs biopsies, le pathologiste se doit de fournir au clinicien toutes les informations pertinentes lui permettant de mettre en œuvre le traitement le plus adapté [3,4]. Parmi les items indispensables à la prise en charge des patients, le score de Gleason et la présence d'un grade 4 et / ou 5 sont primordiaux.

Le score de Gleason s'établit sur la somme du grade le plus représenté et le moins représenté et en cas de 3 grades ou plus sur la somme du grade le plus représenté et du plus agressif [12]. L'établissement du score de Gleason reste cependant très imparfait, avec des concordances inter et intra observateur très variable : 0,45 à 0,69 pour un score exact et de 0,69 à 0,94 si l'on accepte un écart de +/- 1 [11]. L'existence d'un traitement antérieur : blocage androgénique complet, 5-alpha réductase ou radiothérapie, en modifiant les structures normales et pathologiques des constituants du parenchyme prostatique en entraînant des modifications architecturales induisent l'établissement d'un score de Gleason erroné. Le but

de cet article en rappelant les modifications du parenchyme prostatique par ces différents traitements, est d'attirer l'urologue sur la nécessité de prévenir le pathologiste afin d'éviter de telles erreurs.

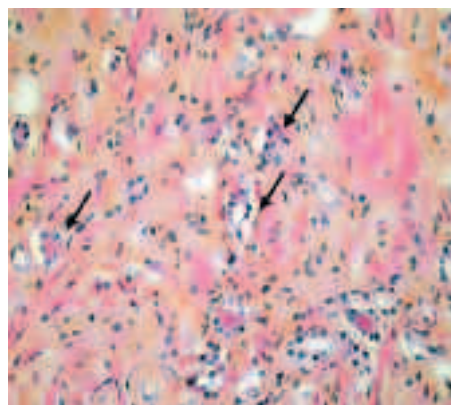
### I. TRAITEMENT HORMONAL ET PROSTATE

Les traitements hormonaux à type de blocage androgénique complet par le biais des agonistes de la LH-RH prescrits en traitement néo-adjuvant préopératoire, entraînent des modifications histologiques intéressant l'ensemble de la glande prostatique aboutissant à une diminution de volume de la glande [15]. Au niveau de la prostate normale, il existe d'importants phénomènes d'atrophie. Les glandes prostatiques normales présentent une vacuolisation et une clarification des cellules prostatiques, associées à des phénomènes de métaplasie malpighienne et/ou de type transitionnel, et une hyperplasie des cellules basales (Figure 1). Au niveau des glandes prostatiques tumorales on observe le plus souvent une diminution de taille des cellules tumorales, des clarifications et vacuolisations cytoplasmiques, associées à une

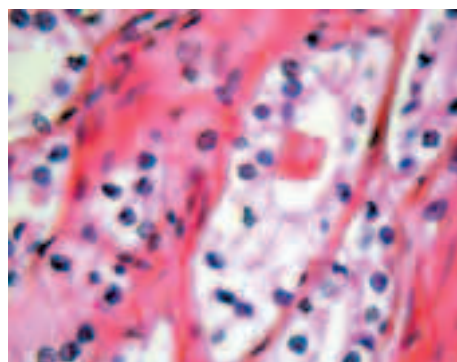


*Figure 1 : Biopsie prostatique. Patient traité par analogues de la LH-RH. Prostate normale : hyperplasie des cellules basales (étoile) (HES Obj. 20).*

diminution de taille des noyaux qui deviennent pycnotiques (Figure 2). Les glandes tumorales sont le plus souvent disposées en très petites glandes, ou en travées dans un stroma abondant, scléreux, hyalin, ou associées à plages de mucus intraglandulaires, des aspects de métaplasie malpighienne et des aspects angiomatoïdes (Figure 3). Beaucoup plus rarement, on note une différenciation neuro-endocrine des cellules tumorales et des images de nécrose. Dans certains cas, les glandes tumorales résiduelles modifiées sont de si

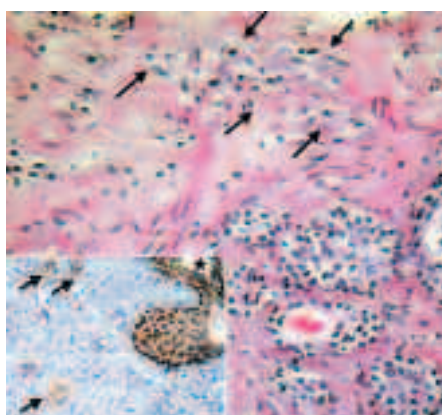


**Figure 2 : Biopsie prostatique. Patient traité par analogues de la LH-RH. Carcinome prostatique : rétraction des glandes tumorales (flèches) au sein d'un stroma fibreux. Les cellules tumorales présentent des noyaux rétractés. (HES Obj. 20).**



**Figure 3 : Biopsie prostatique. Patient traité par analogues de la LH-RH. Carcinome prostatique : les cellules tumorales présentent des noyaux rétractés et des cytoplasmes vacuolisés. (HES Obj. 40).**

petite taille, et tellement enserrées dans la sclérose qu'elles ne sont plus identifiables même à un fort grossissement [9,10]. Seule l'étude immunohistochimique à l'aide des anticorps anti cytokétaine : CK 5/6, ou dirigés contre les cellules tumorales prostatiques : AMACR (P504s) permet de visualiser les résidus tumoraux [1] (Figure 4). Les pathologistes non avertis de l'instauration d'un tel traitement risquent alors de ne pas retrouver le foyer tumoral et de faire



**Figure 4 : Biopsie prostatique. Patient traité par analogues de la LH-RH. Carcinome prostatique : glandes tumorales à peine visibles sur les colorations usuelles (flèche) HES Obj 20. Immunomarquage : les cellules tumorales ont un marquage cytoplasmique avec l'anticorps P504s (flèche) et les cellules basales ont leurs noyaux marqués par la P63 (étoile) (PIN cocktail P63/P504s Obj. 20).**

un faux diagnostic de prostate blanche (pT0) [18]. Les traitements anti-androgéniques diminueraient également le nombre des foyers de PIN de haut grade associés au cancer. Les glandes présentant des lésions de PINHG ont les mêmes modifications cytoplasmiques et nucléaires que les glandes normales et tumorales : vacuolisation cytoplasmique, pycnose nucléaire [5].

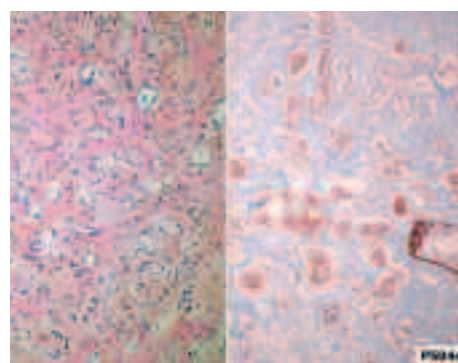
Plusieurs auteurs ont montré que ces phénomènes n'étaient pas uniquement liés au traitement anti-hormonal, ainsi pour Bullock et al., 8% des cancers traités par blocage androgénique complet n'avaient pas ces effets et 6% des cancers non traités présentaient ces effets [7].

## II. MODIFICATIONS DU SCORE DE GLEASON

Du fait des modifications cytoplasmiques et de l'aspect atrophique lié à la diminution du stroma musculaire,

le score de Gleason peut être modifié et plusieurs auteurs ont proposé de ne pas grader les cancers traités. La plupart des études montrent qu'il existe une surestimation du score de Gleason, avec une augmentation du nombre de cancer de haut grade. Ainsi dans l'étude de Bullock, le nombre de score de Gleason > 7 passe de 14,8% sur les biopsies à 52,5% sur les pièces de prostatectomie chez les patients traités alors qu'il n'existe pas d'augmentation dans le groupe non traité [7].

Il apparaît tout à fait indispensable que le pathologiste soit au courant du traitement reçu, afin de ne pas faire de score de Gleason ou du moins de le relativiser. En effet, si l'on applique le score de Gleason habituel aux glandes tumorales résiduelles après traitement hormonal néo-adjuvant, tous les patients auront un score de Gleason élevé, au minimum 4 + 4 = 8. Il apparaît donc tout à fait indispensable de préciser qu'il s'agit d'un score de Gleason post-blocage androgénique complet (Figure 5). L'autre solution est effectivement de ne pas utiliser le score de Gleason sur ces pièces de prostatectomie totale.



**Figure 5 : Biopsie prostatique. Patient traité par analogues de la LH-RH. Sur la coloration usuelle (gauche) les glandes tumorales paraissent fusionnées, score 8(4+4) (HES Obj 20). Immunomarquage (droite) : les glandes tumorales marquées par l'anticorps P504s paraissent beaucoup plus espacées, score de Gleason 6(3+3) (PIN cocktail P63/P504s Obj. 20).**

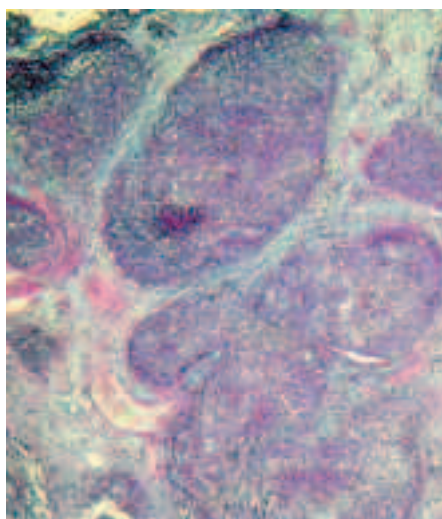


### III. EFFET SUR LES MARGES

L'un des effets recherchés du traitement hormonal néo-adjuvant est la diminution du volume du cancer prostatique et donc du risque de marges positives. Ces modifications histologiques sont importantes à connaître car elles induisent un certain nombre de contraintes : la diminution du volume tumoral, des glandes tumorales résiduelles et leurs modifications histologiques nécessitent de la part du pathologiste la multiplication du nombre de prélèvements et une recherche microscopique très attentive. En effet, la présence de deux ou trois glandes petites et clarifiées au sein d'un abondant stroma scléreux peut passer inaperçue si l'on n'examine pas les prélèvements au fort grossissement [17].

### IV. MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES LIÉES AU TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE

Il est rare de recevoir une pièce de prostatectomie totale après irradiation. Les indications des biopsies prostatiques après radiothérapie sont rares. Il semble néanmoins que la mise en évidence de tumeurs résiduelles soit un excellent facteur de pronostic pour une évolution péjorative. Il est indispensable, dans ces conditions, de ne pas confondre tumeur résiduelle et glandes normales modifiées. De plus, cette biopsie n'a de valeur que si elle intervient dans un délai supérieur au moins égal à six mois après l'irradiation. Le plus souvent, les cancers de prostate apparaissent histologiquement peu modifiés par le traitement radique et gardent leur aspect morphologique initial (**Figure 6**). Néanmoins, sont mentionnées d'une part des diminutions du nombre des glandes tumora-



*Figure 6 : REP : Cancer de prostate après Radiothérapie. Aspect inchangé, score de Gleason 10(5+5) (HES Obj 10).*

les, d'autre part une augmentation du polymorphisme nucléaire et des atypies cytologiques. Par contre les glandes normales sont très modifiées. La radiothérapie induit principalement une atrophie des glandes, une métaplasie malpighienne et des anomalies cytonucléaires. Ainsi, au sein de glandes de petite taille, on observe fréquemment d'une part une seule couche de cellules, d'autre part des noyaux volumineux, hyperchromatiques ou avec une chromatine mottée ainsi que des noyaux ponctuellement très volumineux montrant ainsi des images d'importante anisocaryose [8].

A l'inverse de ce qui est observé dans le cancer, les nucléoles sont rarement proéminents. Dans certains cas, il apparaît très difficile de faire la distinction entre des glandes atrophiées normales, modifiées par le traitement radique et des glandes tumorales résiduelles. C'est souvent au faible grossissement que la différence apparaît le plus nettement, les glandes non tumorales gardant une répartition régulière, homogène, étant séparées par un stroma peu abondant et peu modifié.

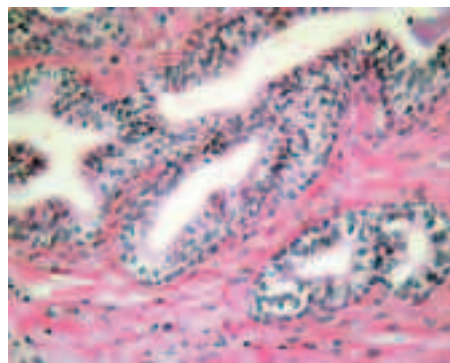
### V. EFFET DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Actuellement quelques patients bénéficient d'un protocole thérapeutique associant une hormonothérapie néoadjuvante à une chimiothérapie pré opératoire, afin d'obtenir une fonte tumorale. Lorsque ces patients sont opérés, les pièces de prostatectomie radicale présentent des modifications histologiques identiques à celles observées en cas de blocage anti androgénique complet, associé à d'importants phénomènes inflammatoires. Le recours à une technique immunohistochimique est alors nécessaire pour pouvoir évaluer l'importance des foyers tumoraux résiduels.

### VI. INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA-REDUCTASE

Ces derniers mois l'attention s'est portée sur les inhibiteurs de la 5-alpha-reductase et en particulier sur le Finasteride, au décours de l'étude PROSTATE CANCER PREVENTION TRIAL (PCPT). Cette molécule, habituellement utilisée dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, a un effet voisin de la privation androgénique en inhibant la formation du métabolite actif de la testostérone, la dihydrotestostérone [13]. Le Finastéride provoque des modifications histologiques moins marquées que les autres traitements anti androgéniques [16].

Plusieurs modifications ont été rapportées. Au niveau de la prostate normale, les modifications histologiques les plus fréquemment rencontrées sont une vacuolisation et une clarification des cellules de la couche sécrétante, des phénomènes de métaplasie malpighienne et/ou de type transitionnel, une atrophie des glandes associée à une hyperplasie des cellules basales [6] (**Figure 7**).

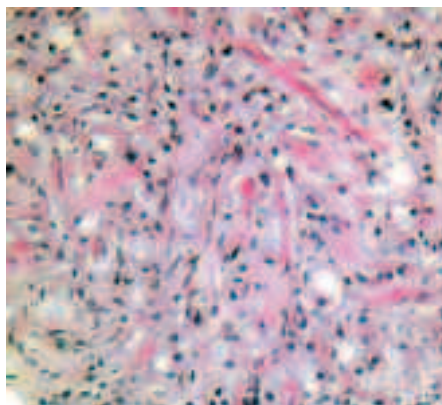


*Figure 7 : Biopsie prostatique : vacuolisation et clarification des glandes normales sous Finastéride (HES Obj 20).*

Les modifications histologiques observées sur des cancers de prostate chez des patients traités par Finastéride, semblent être sensiblement comparables à celles observées au cours du blocage androgénique complet. Les modifications semblaient moins importantes pour les scores de Gleason 2/3 que pour les tumeurs comportant une composante de grade 4 (**Figure 8**). Les différents auteurs ont estimé qu'il pouvait y avoir une surestimation du grade, les cancers de bas grade avaient parfois une architecture pouvant faire évoquer un cancer de haut grade du fait d'un collapsus glandulaire, réalisant des pseudo images de fusion des glandes. Il est généralement préconisé que dans ce cas le score de Gleason ne doit pas être établi, risquant d'être surestimé [6].

Ceci semble être confirmé par l'étude d'ICZKOWSKI portant sur les modifications histologiques des pièces de prostatectomies radicales chez des patients initialement traités pendant 5 à 11 semaines par du Dutastéride [14]. Il semble exister au niveau des glandes tumorales une diminution du stroma entraînant un risque accru de diagnostic de score > 7.

A l'inverse plusieurs études récentes



*Figure 8 : Biopsie prostatique d'un carcinome prostatique chez un patient sous finastéride depuis 4 mois. Aspect de rétraction des noyaux et de clarification des cytoplasmes. Aspect paraissant fusionné des glandes tumorales. Score de Gleason 8(4+4). (HES Obj 20).*

remettent en question ce point de vue. Sur une série prospective portant sur 53 biopsies, chez deux groupes de patients, l'un sous Finastéride et l'autre sans traitement, YANG n'a pas retrouvé de modifications du score de Gleason dans le groupe traité par rapport à l'autre. Pour ces auteurs il ne semble pas que le traitement par finastéride puisse avoir de modifications notables [21]. Nos travaux récents collaboratifs avec l'équipe d'Henri Mondor et de MARK RUBIN confirment ces résultats [2].

En comparant des biopsies de cancer prostatiques de haut grade de patients sous Finastéride et sans traitement, nous avons observé que le traitement par Finastéride n'entraînait pas plus de modification hormonale-like que celles observées dans les cancers de haut grade (Gleason >7) [2].

L'effet du Finastéride sur les lésions de PIN de haut grade reste controversé. Le nombre de cas rapportés reste actuellement trop faible pour pouvoir avoir une opinion tranchée. Les publications anciennes font état

d'une absence de diminution de la fréquence des PIN de haut grade alors qu'une plus récente fait apparaître une diminution de la prévalence des lésions de PIN de haut grade chez les patients sous Finastéride [20].

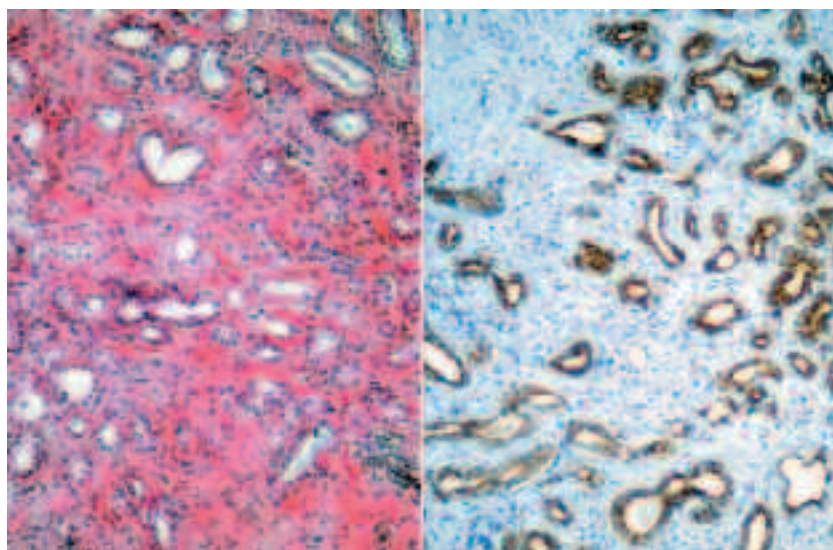
## VII. FAUT-IL GRADER UN CANCER APRÈS TRAITEMENT ?

Du fait des modifications induites par ces traitements, il apparaît hasardeux de vouloir établir un score de Gleason, et il semble plus judicieux de le relativiser [16].

En effet, si le score de Gleason habituel est appliqué aux glandes tumorales résiduelles après traitement hormonal néo-adjuvant, ou après radiothérapie tous les patients auraient un score de Gleason élevé, au minimum 4 + 4 = 8 (Figure 4).

Il apparaît donc tout à fait indispensable de préciser qu'il s'agit d'un score de Gleason après traitement. L'autre solution proposée par des auteurs mais ne semblant pas avoir été diffusé et accepté par tous les pathologistes, est de classer les modifications histologiques observées en modifications réversibles (vacuolisation cytoplasmique, rétraction nucléaire, diminution du nombre et de la taille des nucléoles) et en modifications irréversibles (pynose nucléaire, et perte nucléolaire).

Afin d'éviter de surestimer le grade d'un cancer bien différencié (grade 2/3) et d'en faire un cancer peu différencié (grade 4), dans notre expérience nous effectuons sur les prélèvements une étude immunohistochimique avec un anticorps dirigé contre les cellules prostatiques tumorales (p504s) couplé à un marqueur des cellules basales (p63) [2,16] (**Figure 9**).



*Figure 9 : Prostatectomie radicale chez un patient sous Finastéride depuis 4 mois. Aspect de rétraction des noyaux et de clarification des cytoplasmes. Sur la coloration standard (Gauche) les glandes tumorales paraissent espacées et fusionnées, score de Gleason 7(4+3) (HES Obj 20). Après immunomarquage (droite), les glandes tumorales marquée par l'anticorps P504s paraissent beaucoup plus espacées, score de Gleason 6(3+3) (PIN cocktail P63/P504S Obj. 20).*

## CONCLUSION

Les traitements anti androgéniques et la radiothérapie entraînent des modifications qui peuvent prendre au dépourvu un pathologiste non averti et avoir des conséquences redoutables pour la prise en charge thérapeutique du patient : sur-estimation du score de Gleason, non évaluation d'une marge positive, faux diagnostic de prostatectomie blanche pT0... Il est donc indispen-

sable que l'urologue informe le pathologiste de la nature du traitement en cours dans une demande d'examen pathologique : 1/ traitement anti hormonal par inhibiteur de la 5 alpha réductase ou par privation androgénique ; 2/ biopsie après radiothérapie ou chimiothérapie. Ceci démontre également l'intérêt de regrouper et documenter les cas observés au sein du club d'Urologie, en association avec le comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie.

## REFERENCES

1. ABRAHAMS N.A., BOSTWICK D.G., ORMSBY A.H., QIAN J., BRAINARD J.A. Distinguishing atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia from prostatic adenocarcinoma with and without previous adjuvant hormone therapy with the aid of cytokeratin 5/6. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003 ; 120 : 368-376.
2. ALLORY Y., RUBIN M.A., MOLINIE V., HUANG W., LEROY X., KUTEN A., SALOMON L., ABBOU CL., CHOPIN D., DE LA TAILLE A. Impact of long term Finasteride treatment on prostate cancer morphology. *Virch. Arch.* 2005 ; 447 : 159 (O-81).
3. AMIN M., BOCCON-GIBOD L., EGEVAD L., EPSTEIN J.I., HUMPHREY P.A., MIKUZ G., NEWLING D., NILSSON S., SAKR W., SRIGLEY J.R., WHEELER T.M., MONTIRONI R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2005 ; 216 : 20-33.
4. AUS G., ABBOU C.C., BOLLA M., HEIDENREICH A., SCHMID H.P., VAN POPPEL H., WOLFF J., ZATTONI F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.* 2005 ; 48 : 546-551.
5. BOSTWICK D.G., QIAN J. Effect of androgen deprivation therapy on prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 2001 ; 58 : 91-93.
6. BOSTWICK D.G., QIAN J., CIVANTOS

## Ce qu'il faut RETENIR

- ➔ Prévenir le pathologiste de la présence d'un traitement
- ➔ La radiothérapie peut entraîner des atypies cellulaires qui peuvent en imposer pour une tumeur de haut grade
- ➔ L'hormonothérapie entraîne des modifications cellulaires petites et clarifiées
- ➔ Le score de Gleason n'est pas approprié et doit être relativisé



- F., ROEHRBORN C.G., MONTINORI R. does finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading ? Clin. Prost. Cancer. 2004 ; 2 : 228-235.
7. BULLOCK M.J., SRIGLEY J.R., KLOTZ L.H., GOLDENBERG S.L. Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. Am. J. Surg. Pathol. 2002 ; 26 : 1400-1413.
  8. CHENG L., CHEVILLE J.C., PISANSKY T.M., SEBO T.J., SLEZAK J., BERGSTRALH E.J., NEUMANN R.M., SINGH R., PACELLI A., ZINCKE H., BOSTWICK D.G. Prevalence and distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in salvage radical prostatectomy specimens after radiation therapy. Am. J. Surg. Pathol. 1999 ; 23 : 803-808.
  9. CIVANTOS F., MARCIAL M.A., BANKS E.R., HO C.K., SPEIGHTS V.O., DREW P.A., MURPHY W.M., SOLOWAY M.S. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. Cancer. 1995 ; 75 : 1634-1641.
  10. CIVANTOS F., SOLOWAY M.S., PINTO J.E. Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer. Semin. Urol. Oncol. 1996 ; 14 : 22-31.
  11. DE LA TAILLE A., VIELLEFOND A., BERGER N., BOUCHER E., DE FROMONT M., FONDIMARE A., MOLINIE V., PIRON D., SIBONY M., STAROZ F., TRILLER M., PELTIER E., THIOUNN N., RUBIN M.A. Evaluation of the interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic adenocarcinoma using tissue microarrays. Hum. Pathol. 2003 ; 34 : 444-449.
  12. EPSTEIN J.I., ALLSBROOK W.C. JR, AMIN M.B., EGEVAD L.L.; 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 : 1228-1242.
  13. HIGGINS B., THOMPSON I.M. The Prostate Cancer Prevention Trial current status. J. Urol. 2004, 171 : S15-17.
  14. ICZKOWSKI K.A., QIU J., QIAN J., SOMERVILLE M.C., RITTMASER R.S., ANDRIOLE G.L., BOSTWICK D.G. The dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. Urology. 2005 ; 65 : 76-82.
  15. KLEIN E.A., THOMPSON I.M. Update on chemoprevention of prostate cancer. Curr. Opin. Urol. 2004 ; 14 : 143-149.
  16. MOLINIE V., RUFFION A., ALLORY Y., LEROY X., COCHAND-PRIOLETT B., PARAF F., DE LA TAILLE A. Un grade tumoral est-il applicable au cancer de la prostate sous finastéride ? Prog. Urol. 2005 ; 15 : 387-391.
  17. MONTIRONI R., DIAMANTI L., SANTINELLI A., GALETTI-PRAYER T., ZATTONI F., SELVAGGI F.P., PAGANO F., BONO A.V. Effect of total androgen ablation on pathologic stage and resection limit status of prostate cancer. Initial results of the Italian PROSIT study. Pathol. Res. Pract. 1999 ; 195 : 201-208.
  18. NOGUCHI M., NODA S., NAKASHIMA O., KOJIRO M. No residual tumor in a radical prostatectomy specimen after neoadjuvant hormonal therapy for localized prostate cancer. Oncol. Rep. 2002 ; 9 : 1075-1080.
  19. SOULIE M., BARRE C., BEUZEBOC P., CHAUTARD D., CORNUD F., ESCHWEGE P., FONTAINE E., MOLINIE V., MOREAU J.L., PENEAU M., RAVERY V., REBILLARD X., RICHAUD P., RUFFION A., SALOMON L., STAERMAN F., VILLERS A., Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie. cancer de prostate. Prog. Urol. 2004 ; 14 : 915-955.
  20. VAN DER KWAST T.H., LABRIE F., TETU B. Persistence of high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia under combined androgen blockade therapy. Hum. Pathol. 1999 ; 30 : 1503-1507.
  21. YANG X.J., LECKSELL K., SHORT K., GOTTESMAN J., PETERSON L., BANNOW J., SCHELLHAMMER P.F., FITCH W.P., HODGE G.B., PARRA R., ROUSE S., WALDSTREICHER J., EPSTEIN J.I. Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. Urology. 1999 ; 53 : 696-700.