

Volume et représentation spatiale des tumeurs au sein de la glande prostatique

Laurent SALOMON, Marc COLOMBEL, Jean-Jacques PATARD, Jacqueline BELLOT, Benoît VOGT,
Marie-Aude LEFRERE-BELDA, Dominique CHOPIN, Claude-Clément ABBOU

Service d'Urologie, Hôpital Henri Mondor, Creteil, France

RESUME

Buts : Décrire une méthode de calcul permettant de calculer le volume tumoral prostatique et de représenter la tumeur au sein de la glande prostatique.

Matériel et Méthodes : 60 pièces de prostatectomie radicale ont été étudiées. Chaque pièce était traitée selon la technique de Stanford, chaque tranche prostatique a été en plus divisée en deux parties, l'une antérieure et l'autre postérieure selon un plan sagittal passant par l'urètre. Des coupes sériées d'une épaisseur de 5 µm ont été réalisées tous les 3 mm. La surface tumorale était calculée sous microscope optique sur chaque lame. Le volume tumoral entre deux lames consécutives était considéré comme le volume d'un cône tronqué. Le volume global obtenu était alors égal à la somme de ces différents volumes partiels. La représentation spatiale a été effectuée selon deux axes pour chacune des parties antérieure et postérieure des tranches prostatiques: l'axe des abscisses représentait la prostate de la base à l'apex, celui des ordonnées la surface tumorale au sein de chacune des tranches prostatiques.

Résultats : Les volumes s'étendaient de 0,01 à 4,6 cm³, de 0,21 cm³ pour les pT2A à 1,98 cm³ pour les pT3C. Les pT3 correspondaient aux volumes les plus élevés mais il existait des pT3 de faible volume. La localisation des pT3 était préférentiellement proche de l'aponévrose de Denonvilliers: 40 % des tumeurs postérieures étaient pT3 contre 9 % des tumeurs antérieures (p = 0,01).

Conclusion : Le volume tumoral sur les pièces de prostatectomie est évaluable par des préparations de routine et représente un contrôle pour mieux apprécier la classification TNM ainsi que la valeur prédictive des renseignements fournis par les biopsies prostatiques.

Mots clés : Cancer de prostate, prostatectomie radicale, volume tumoral.

Progrès en Urologie (1997), 7, 442-448.

La prostatectomie radicale est actuellement l'un des traitements proposés pour les cancers de prostate au stade localisé.

Le volume tumoral est un des facteurs utilisés pour évaluer l'agressivité de ces cancers de prostate. Les cancers de faible volume seraient des cancers non significatifs qui pourraient ne pas être traités par prostatectomie radicale [2, 5]. La connaissance de ce volume après prostatectomie radicale permet une évaluation a posteriori des indications de la prostatectomie radicale.

Nous présentons la manière dont nous calculons le volume tumoral après prostatectomie radicale, les résultats obtenus sur 60 pièces de prostatectomie et les développements que peuvent nous procurer ce calcul.

MATERIELS ET METHODES

De février 1994 à mai 1996, 60 prostatectomies radicales ont été effectuées, 46 par voie périnéale, 14 par voie rétropubienne. Chaque pièce de prostatectomie radicale a été traitée puis analysée par le même anatomopathologiste. Immédiatement après l'intervention, la pièce de prostatectomie était encrée sur toute sa surface puis fixée pendant 24 heures dans du formaldéhyde. Elle était pesée puis sectionnée selon la technique de Stanford [6] (Figure 1). Les vésicules séminales étaient retirées puis une recoupe du col vésical et de l'apex prostatique étaient pratiquées. La prostate était sectionnée en deux lobes droit et gauche puis tous les 3 mm selon un plan perpendiculaire au rectum. Pour des raisons techniques dues à la taille des lobes prostatiques par rapport à la taille des cassettes d'inclusion en paraffine, chaque lobe prostatique était également sectionné en deux parties selon un plan frontal passant par l'urètre et parallèle au rectum, donnant ainsi pour chaque lobe une partie antérieure et une partie postérieure.

Chaque section ainsi obtenue était numérotée de la

Manuscrit reçu : février 1997, accepté : mai 1997.

Adresse pour correspondance : Dr. L. Salomon, Service d'Urologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex.

base de la prostate à l'apex prostatique de manière à la repérer au sein de la prostate. Toutes les sections étaient montées en paraffine puis des coupes de 0,5 mm d'épaisseur étaient effectuées au microtome puis colorées à l'hématoxyline-éosine.

La surface tumorale des lames était mesurée au plus fort grossissement (x40) à l'aide d'un réticule.

Entre deux lames présentant de la tumeur, le volume tumoral était assimilé à celui d'un cône tronqué, la base de ce cône étant la surface tumorale mesurée sur la première lame, le sommet la surface tumorale mesurée sur la deuxième lame. Si la tumeur était multiple, la surface prise en compte était la somme des surfaces tumorales. Si la tumeur ne se trouvait pas sur deux lames consécutives, le volume était alors égal à celui d'un cône dont la base correspond à la surface tumorale de la lame positive.

Le volume tumoral total était égal à la somme de ces différents volumes multipliée par un facteur 1,5 dû à la dessiccation des tissus pendant le traitement de la tumeur (Figures 2 à 4) et calculé à l'aide d'un tableur sur ordinateurs Macintosh et PC.

Chaque volume partiel était projeté sur 4 axes, de la base prostatique à l'apex prostatique, correspondant aux deux lobes prostatiques et à leur partie antérieure et postérieure (Figure 5).

Le rapport volume postérieur/volume antérieur a été calculé afin d'apprécier la localisation de la tumeur au sein de la glande prostatique.

Par ailleurs, pour chaque pièce de prostatectomie, étaient étudiés, le grade et le score de Gleason, le statut des marges chirurgicales, l'état de la capsule prostatique, des vésicules séminales, du curage ganglionnaire et le stade pathologique final selon la classification TNM.

Les tests de Fisher et de Mann-Whitney ont été utilisés pour les comparaisons statistiques, les différences étaient considérées comme statistiquement significatives si $p < 0,05$.

RESULTATS

Le volume tumoral calculé était compris entre 0,01 et 4,6 cc³. Il existait une augmentation progressive du volume tumoral en fonction du stade pathologique de la pièce de prostatectomie. Le volume moyen augmentait de 0,21 cc³ pour les stades pT2A à 1,98 cc³ pour les stades pT3C avec une différence significative lorsque l'on passait des stades pT2C à pT3C (0,71 cc³ à 1,47 cc³, $p=0,001$) (Figure 6).

Les résultats de l'analyse des pièces de prostatectomies sont donnés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Résultats anatomopathologiques de 60 pièces de prostatectomie radicale.

	pT2A	pT2B	pT2C	pT3A	pT3B	pT3C	Total
n	4	7	32	8	0	9	60

Les stades pT3 correspondaient aux volumes tumoraux les plus élevés mais il existait des stades pT3 à volume tumoral faible.

Si l'on appréciait la localisation de la tumeur au sein de la glande prostatique par le rapport volume tumoral postérieur sur volume tumoral antérieur, tous les stades pathologiques pT3 à l'exception de 2 tumeurs (1 pT3A et 1 pT3C) étaient de localisation préférentiellement postérieure: 2 tumeurs sur les 22 antérieures (9%) étaient pT3 contre 15 sur 38 postérieures (40%) ($p=0,0,1$) (Figure 7).

DISCUSSION

Le volume tumoral est pour STAMEY et MC NEAL le principal facteur pronostique du cancer de prostate. En-dessous de 0,5 cc, la tumeur est non significative et ne devrait pas être opérée. Au-dessus de 12 cc, la tumeur est extra-prostatique et la prostatectomie radicale ne devrait pas être effectuée [2, 3, 5, 6].

EPSTEIN et WALSH considèrent que le score de Gleason, le stade pathologique et le statut des marges chirurgicales sont de meilleurs facteurs pour prédire la progression tumorale après prostatectomie radicale, le volume tumoral n'étant pas un facteur indépendant de ces autres facteurs [1].

Néanmoins, pour intégrer cette donnée dans la compréhension du cancer de prostate au stade localisé et pour pouvoir comparer les résultats de la prostatectomie radicale avec ceux des équipes qui prennent en compte ce facteur, comme celles de l'Université de Stanford (Dr STAMEY), du Johns Hopkins Hospital (Dr WALSH) et du Baylor College of Medicine (Dr SCARDINO), il nous a paru nécessaire de développer une méthode simple du calcul du volume tumoral.

A la différence de ces trois équipes, nous n'avons pas considéré que le volume tumoral calculé à partir d'une lame était égale à la surface tumorale mesurée sur cette lame multipliée par l'épaisseur de la section de 3 mm régulièrement effectuée, ce qui équivaut au volume d'un parallélépipède centré autour de cette lame mais nous avons pensé qu'il existait une continuité tumorale entre deux lames positives et que le volume ainsi calculé était fonction de la surface calculée sur ces 2 lames et non plus sur une. Par cette méthode, les volumes ainsi obtenus sont de 10% inférieurs en moyenne à ceux obtenus selon la technique de Stamey. Cette

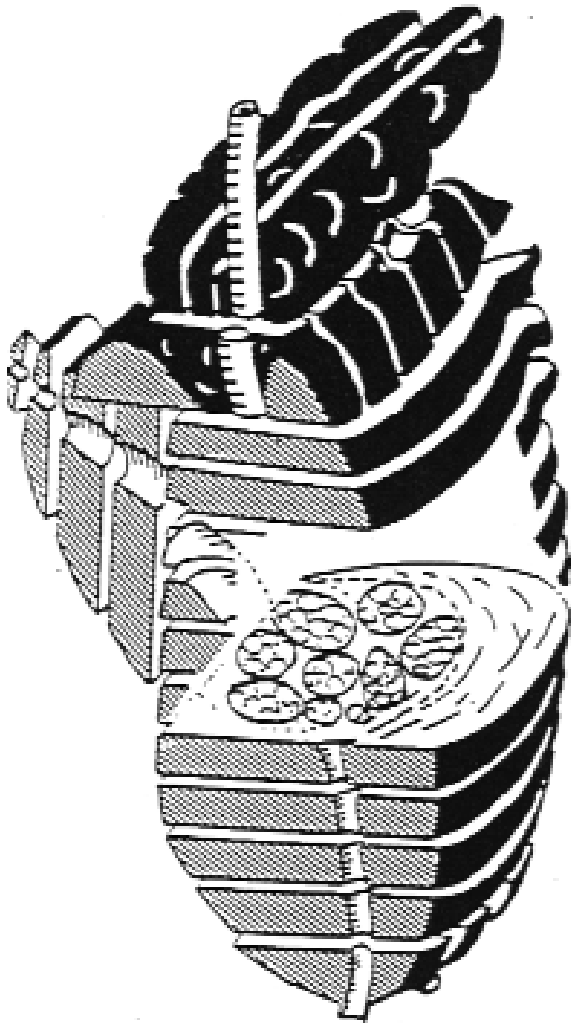


Figure 1. Section de la pièce de prostatectomie selon la technique de Stanford.

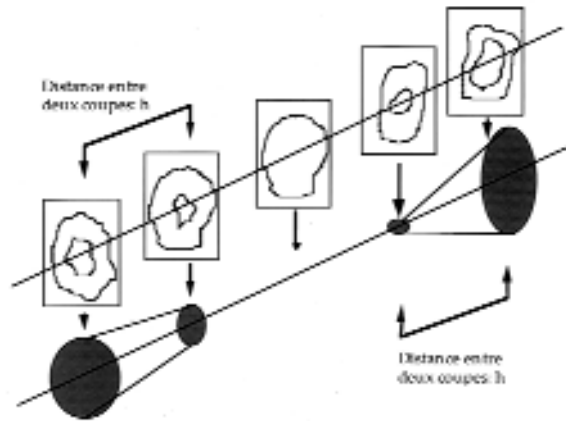
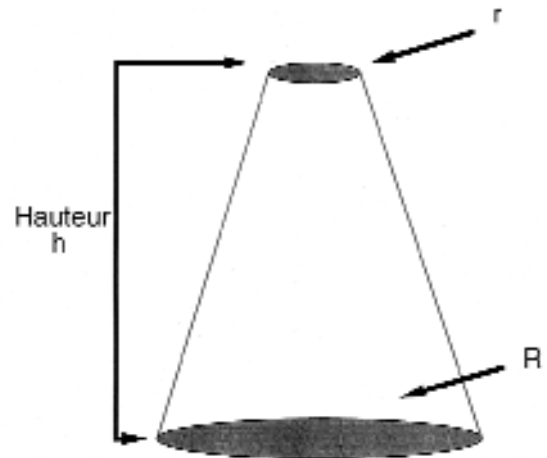


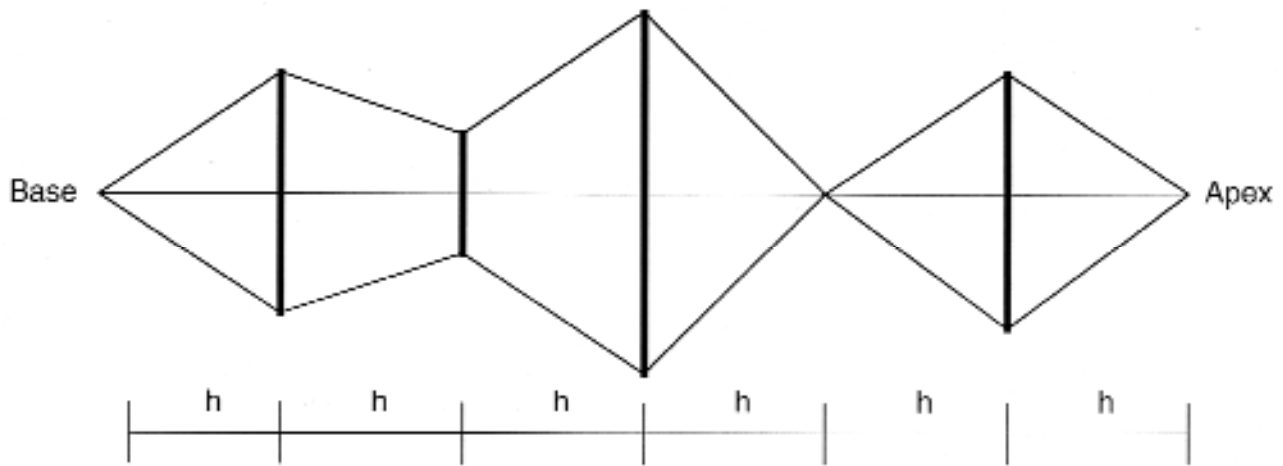
Figure 2. Calcul de la tumeur entre deux lames histologiques.



$$\text{Volume: } h\pi/3(R^2 + r^2 + Rr)$$

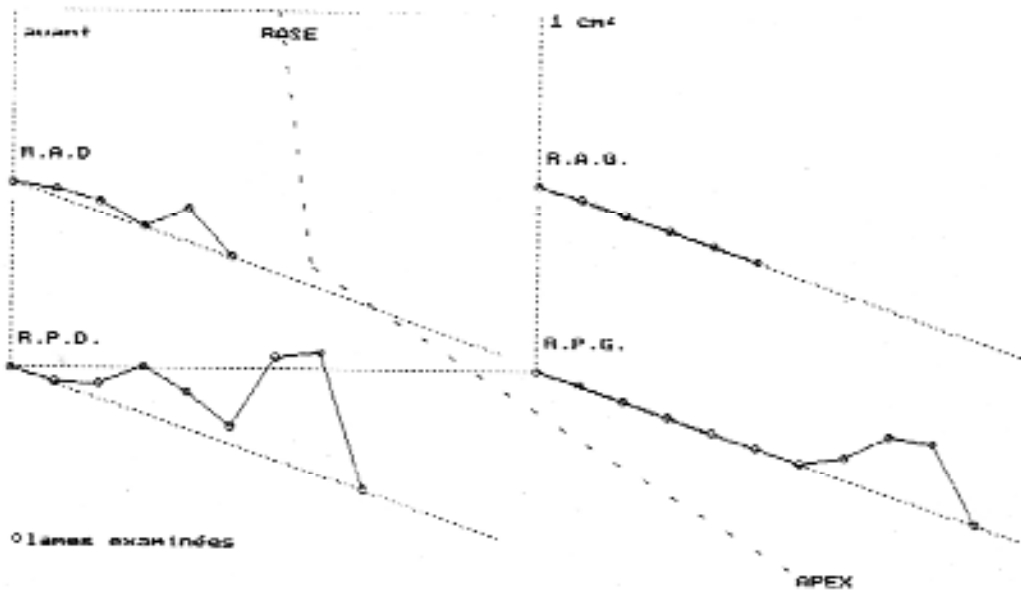
$$: h/3(S_2 + s_2 + \sqrt{Ss})$$

Figure 3. Volume d'un cône tronqué.



$$\text{Volume tumoral} = 1,5 \times \sum V_i$$

Figure 4. Volume tumoral total.



Volume R.A.D. = 0.10, R.P.D. = 0.82, R.A.G. = 0.00, R.P.G. = 0.36 ml

Volume de la tumeur estimé à 1.27 ml

R.A.D. = 0.00 0.04 0.06 0.00 0.20 0.00 cm²

R.P.D. = 0.00 0.00 0.08 0.27 0.21 0.10 0.60 0.72 0.00 cm²

R.A.G. = 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 cm²

R.P.G. = 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.00 0.13 0.35 0.40 0.00 cm²

Figure 5. Représentation spatiale de la tumeur prostatique selon 4 axes.

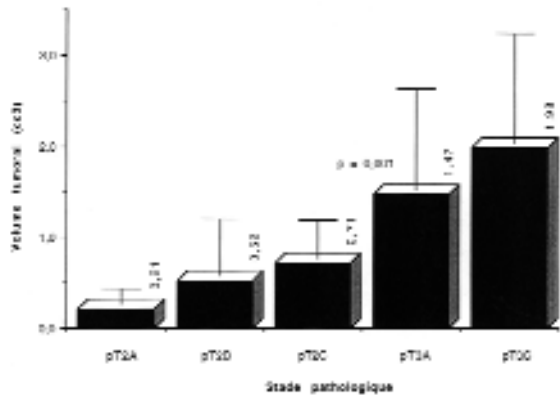


Figure 6. Stade pathologique et volume tumoral.

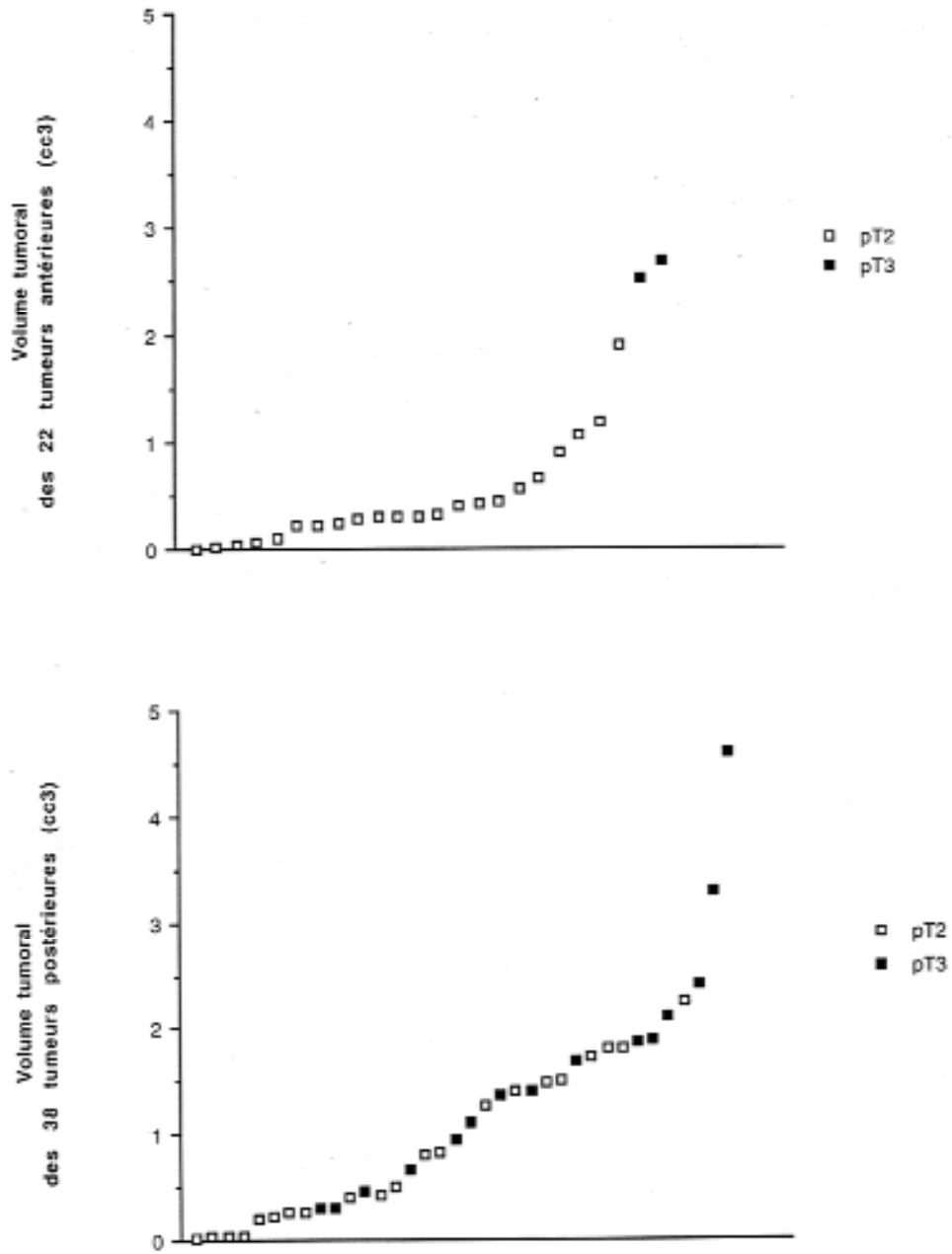


Figure 7. Localisation tumorale, volume tumoral et stade pathologique.

Tableau 2. Données préopératoires.

	Volume moyen (cc3)	PSA préopératoire (ngr/ml)	Score de Gleason	pT3 (%)	Volume (cc3)	Volume antérieur	Rapport volume postérieur/volume antérieur
1er quartile	0,11	15,1	5,4	0	0,07	0,05	0,69
2ème quartile	0,35	12,3	5,5	20	0,17	0,18	1,07
3ème quartile	1,04	18,9	6,2	33	0,29	0,69	2,37
4ème quartile	2,26	17,6	5,5	60	0,58	1,68	2,89

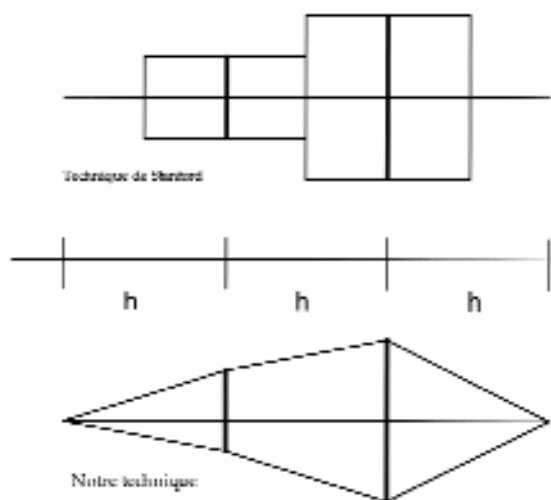


Figure 8. Comparaison du volume calculé selon la technique de Stanford et selon notre technique.

méthode nous paraît plus exacte, et tient compte de la modification des surfaces tumorales entre deux lames. Assimiler le volume tumoral à celui d'un parallépipède centré sur la surface tumorale de la lame présentant la tumeur revient à dire que cette surface tumorale est identique entre deux lames positives (Figure 8).

Il existe également des variations entre les équipes pour le coefficient corrigeant la dissection provoquée par le traitement de la pièce de prostatectomie. Ce coefficient varie entre 1,15 et 1,5. Il est de 1,5 pour STAMEY, de 1,22 pour WALSH et de 1,15 pour SCARDINO. Après vérification expérimentale, dans notre service d'Anatomo-pathologie, c'est le coefficient de 1,5 qui peut corriger cette erreur.

D'autre part, la source principale d'erreur est le calcul de la surface tumorale sur chaque lame. Ce calcul a été réalisé au microscope, à fort grossissement, à l'aide d'un réticule par le même anatomopathologiste. Cette lecture, par le même opérateur, permet de contrôler cette erreur de calcul; nous développons actuellement

un système par analyse d'image pour affiner ces mesures.

Néanmoins, la méthode du calcul du volume tumoral que nous avons développée, retrouve les résultats précédemment publiés, c'est-à-dire que le volume tumoral est lié au stade pathologique obtenu par l'analyse de la pièce de prostatectomie radicale. Nos volumes s'étendent de 0,01 à 4,6 cc³, avec une augmentation progressive de ce volume avec le stade pathologique. Nos volumes calculés sont inférieurs à ceux décrits dans la littérature mais ils concernent des pièces de prostatectomies radicales effectuées depuis 1994 alors que la méthode de calcul du volume tumoral décrite par STAMEY a été effectuée sur des pièces de prostatectomies radicales effectuées avant 1988 [6]. Les critères de sélection fondés sur l'examen clinique, le dosage des PSA, et le résultat des biopsies endorectales (score de Gleason, nombre de biopsies positives) ont permis d'améliorer cette sélection. Cette étude du volume porte sur une population de 60 patients avec des stades cliniques T1 et T2 et avec un PSA moyen préopératoire de $16,2 \pm 14,4$ ngr/ml (Tableau 2). Malgré ces faibles volumes, notre méthode a retrouvé les corrélations entre le volume et le stade pathologique.

Notre méthode de calcul du volume tumoral permet également de situer la tumeur au sein de la glande prostatique. Cette localisation tumorale a son importance dans la progression tumorale. En effet, VILLERS a montré le rôle des espaces périnerveux et de l'aponévrose de Denonvilliers dans la dissémination extraprostatique du cancer [7, 8]. Les tumeurs proches des espaces périnerveux et de l'aponévrose de Denonvilliers ont plus de risque de franchir la capsule prostatique. Cette localisation est appréciée par la représentation spatiale obtenue par la projection sur 4 axes (Figure 5) et par le rapport volume postérieur sur volume antérieur. Plus ce rapport est élevé, plus la tumeur est postérieure, proche de l'aponévrose de Denonvilliers et des espaces périnerveux, plus le risque de franchissement est extraprostatique. Ainsi seulement 2 pT3 (1pT3A et 1pT3C) sont de localisations antérieures, avec néanmoins un

rapport proche de 1 (0,7 et 0,9). Ces deux tumeurs pT3 représentent seulement 9% des tumeurs à prédominance antérieure, alors que sur les 48 à prédominance postérieure, 15, soit 40%, sont des pT3 ($p=0,01$).

Enfin la localisation tumorale peut permettre la recherche d'une corrélation avec les résultats des biopsies endorectales de prostate et une meilleure compréhension de ces résultats. Tel cancer à volume tumoral élevé n'avait qu'une biopsie endorectale positive, parce qu'il se distribuait préférentiellement dans la partie antérieure de la glande prostatique inaccessible à la biopsie, si elle n'était pas effectuée de manière profonde. L'unique biopsie positive n'avait touché que « par hasard » la faible partie de cette tumeur qui était postérieure. Ces résultats permettent ainsi de retrouver la description zonale de la prostate, selon MC NEAL, en zone transitionnelle et périphérique et la difficulté de mettre en évidence les tumeurs de la zone transitionnelle, plus difficiles à biopsier [2].

La valeur pronostique de ce volume tumoral, comparée aux autres données que sont les scores de Gleason, la classification TNM et l'existence de marges chirurgicales positives, est en cours d'évaluation mais elle nécessite un recul important pour permettre de mettre en évidence la responsabilité d'un de ces facteurs dans l'évolutivité de la tumeur.

CONCLUSION

La méthode que nous avons développée pour calculer le volume tumoral est évaluable sur des préparations de routine, reproductible et retrouve les éléments déjà décrits dans la littérature sur l'intérêt du calcul du volume tumoral dans le cancer de prostate localisé. Le volume tumoral et la localisation tumorale représentent un contrôle pour mieux apprécier la valeur prédictive des renseignements fournis par les biopsies prostatiques, pour mieux apprécier la classification TNM et la signification des marges chirurgicales positives. Leur importance dans l'évolution de la progression du cancer prostatique nécessite un recul plus important que le recul actuel.

REFERENCES

1. EPSTEIN J.I., CARMICHAEL M., PARTIN A.W., WALSH P. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? a multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up. *J. Urol.*, 1993, 149, 1478-1481.
2. MC NEAL J.E. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum. Pathol.* 1992, 23, 258-266.
3. MC NEAL J.E., KINDRACHUK R.A., FREIHA F.S., D.G BOSTWICK, REDWINE E.A., STAMEY T.A. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet*, 1986, 1, 60-63.

4. MC NEAL J.E., VILLERS A.A., REDWINE E.A., FREIHA F.S., STAMEY T.A. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 1990, 66, 1225-1233.
5. STAMEY T.A., MC NEAL J.E. Prostate cancer. In: *Campbell's Urology*, Edited by C.W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1992, 6, 1159-1221.
6. STAMEY T.A., MC NEAL J.E., FREIHA F.S., REDWINE E.: Morphometric and clinical studies in 68 consecutive radical prostatectomies. *J. Urol.*, 1988, 139, 1235-1241.
7. VILLERS A.A., MC NEAL J.E., REDWINE E.A., FREIHA F.S., STAMEY T.A. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J.Urol.*, 1989, 142, 763-768.
8. VILLERS A.A., MC NEAL J.E., FREIHA F.S., BOCCON-GIBOD L, STAMEY T.A. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J.Urol.*, 1993, 149, 793-798.

SUMMARY

Volume and spatial representation of prostatic tumours.

Objectives : To describe a method of calculation of prostatic tumour volume allowing spatial representation of the tumour within the prostate gland.

Methods : 60 radical prostatectomy specimens were studied. Each specimen was processed according to the Stanford technique, and each prostatic section was also divided into two parts, anterior and posterior, according to a sagittal plane through the urethra. 5µm thick serial sections were performed every 3 mm. The tumour surface area was calculated under light microscopy on each slide. The tumour volume between two consecutive slides was considered to be the volume of a truncated cone. The overall volume obtained was then equal to the sum of these various partial volumes. Spatial representation was performed according to two axes for each of the anterior and posterior parts of the prostatic sections : x-axis represented the prostate from the base to the apex, and the y-axis represented the tumour surface area in each prostatic section.

Results : The tumour volume ranged from 0.01 cm³, from 0.21 cm³ for pT2A to 1.98 cm³ for pT3C. pT3 tumours corresponded to the largest volumes, but some pT3 had a small volume. pT3 tumours were preferentially located close to Denonvilliers fascia : 40% of posterior tumours were pT3 versus 9% of anterior tumours ($p=0.01$).

Conclusion : The tumour volume on prostatectomy specimens can be evaluated by routine preparations and represents an additional element allowing better assessment of the TNM classification, as well as the predictive value of the information provided by prostatic biopsies.

Key-words : Prostate cancer, radical prostatectomy, tumour volume.