

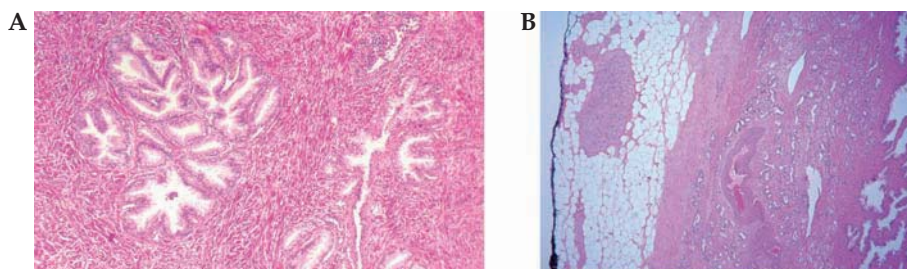
# 40

## Classification histologique et pathologie moléculaire

Le cancer de la prostate touche l'homme de plus de 50 ans. C'est le premier cancer urologique et également en incidence le premier cancer chez l'homme dans les pays développés devant le cancer du poumon. Selon les estimations Globocan 2002<sup>37</sup>, l'incidence au niveau mondial est estimée à 25,3/100 000 mais elle est extrêmement variable d'un pays à l'autre, d'un facteur 1 à 100.

### Classification histologique

Il s'agit presque toujours d'un adénocarcinome (figure 40.1) développé aux dépens des acini (adénocarcinome prostatique ou PAC : *Prostatic Acinar Carcinoma*). Les autres formes sont rares, de l'ordre de 3 % (Mostofi et coll., 1993).



**Figure 40.1 : (A) Prostate normale – histologie ; (B) Cancer de la prostate – cellules petites, irrégulières, infiltration du stroma**

37. Globocan est la base de données du Circ consultable sur <http://www-dep.iarc.fr>

## Adénocarcinome classique

L'analyse histologique est basée sur 3 critères (McNeal, 1992) :

- l'anaplasie ou atypie nucléaire : les noyaux sont en général plus volumineux que ceux des cellules normales ou bénignes. La présence d'un grand nucléole reste le critère de malignité. Les mitoses sont le plus souvent rares, sauf dans les formes de très haut grade ;
- l'invasion du stroma (avec disparition des cellules basales des acini), et/ou l'invasion des filets nerveux au voisinage des acini. Deux paramètres vont intervenir : le siège tumoral et le volume tumoral. L'adénocarcinome de la prostate se développe plus facilement dans la zone périphérique de la prostate où le stroma est moins dense (au contraire de la zone transitionnelle ou antérieure), et où la capsule est fragilisée par la traversée des pédicules vasculo-nerveux à la base et l'apex de la prostate ;
- l'architecture : la disposition radiale autour de l'urètre disparaît dans l'adénocarcinome de la prostate, et des remaniements architecturaux permettent de différencier les adénocarcinomes à petits acini, les adénocarcinomes à grands acini, les adénocarcinomes cribriformes et les adénocarcinomes solides ou trabéculaires.

L'histopronostic est actuellement fixé par le score de Gleason, proposé dès 1966 et validé près de 20 ans plus tard (Gleason, 1992 ; Mostofi et coll., 1993 ; Polascik et coll., 1998). Il est fondé sur le grade de Gleason, défini par 5 grades de malignité : grades I et II, carcinome bien différencié ; grade III, carcinome moyennement différencié ; grade IV, carcinome peu différencié ; grade V, carcinome très peu différencié (figure 40.2).

Pour tenir compte de l'hétérogénéité de l'adénocarcinome prostatique, Gleason considère les 2 contingents les plus abondants dans les prélèvements (biopsies ou prostate en totalité) :

- « *Primary pattern* » : structure principalement représentée ;
- « *Secondary pattern* » : deuxième structure la plus représentée.

Cotée isolément de 1 à 5, l'addition permet d'obtenir le score final, quantifié de 2 à 10 (Veltri et coll., 2000).

En cas de difficulté, une étude en immuno-histochimie peut être réalisée par :

- antigène prostatique spécifique (PSA) fixé, de façon uniforme, par les cellules épithéliales sécrétoires des acini pour l'origine primitive de l'adénocarcinome ;
- cytokératine 903, marquage disparaissant au niveau de la couche basale en cas d'adénocarcinome (figure 40.3) ;
- chromogranine A, la NSE (*Neuron-Specific-Enolase*) pour rechercher une composante neuro-endocrine.

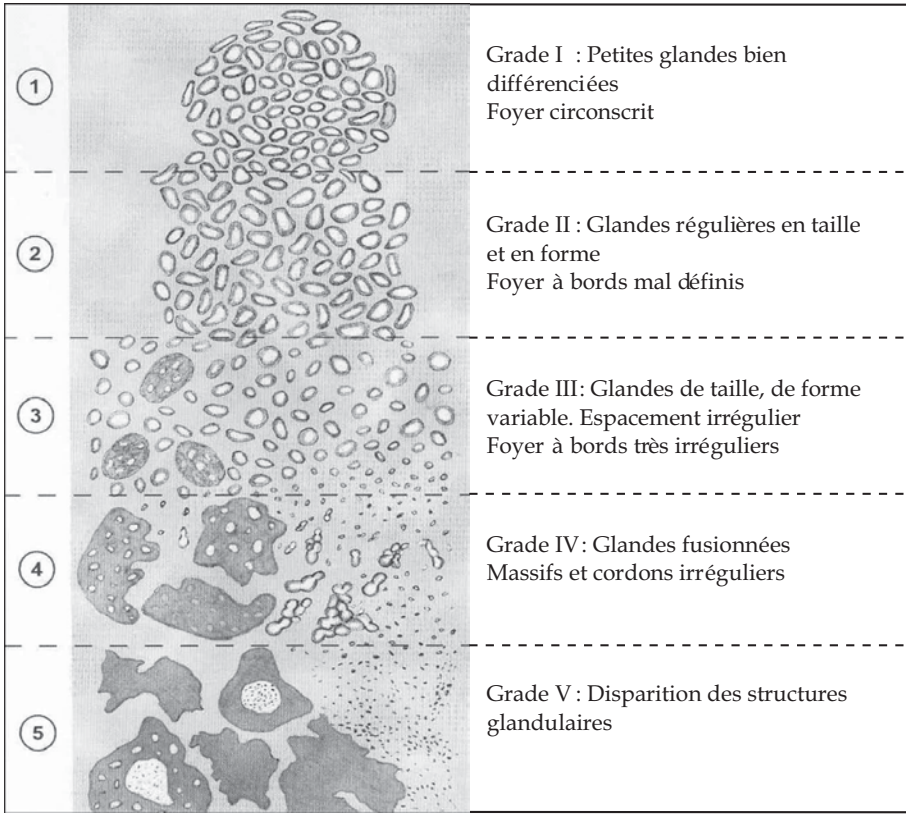
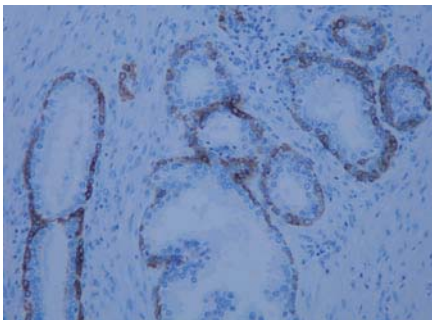
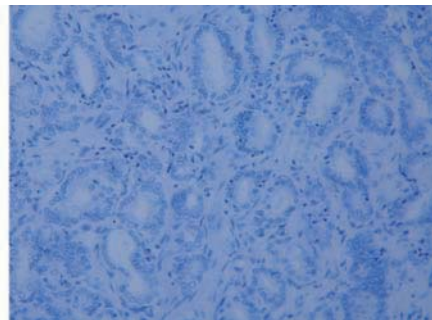


Figure 40.2 : Grade histologique de Gleason



Prostate normale



Cancer de la Prostate

Figure 40.3 : Immunomarquage par cytokératine 903

### **Lésions pré-cancéreuses ou néoplasie prostatique intra-épithéliale (PIN)**

Il s'agit d'une prolifération épithéliale dans la lumière des canaux et des gros acini, à l'origine d'une stratification des cellules sécrétoires. Les atypies nucléaires sont plus ou moins marquées. L'intégrité de la couche basale entourant les cellules néoplasiques confirme le diagnostic.

Trois grades ont été définis : grade I, dysplasie légère ; grade II, dysplasie moyenne ; grade III, dysplasie sévère. Dans la pratique, seule l'existence d'une dysplasie sévère sur une biopsie prostatique doit faire envisager un risque d'adénocarcinome sous-jacent, mais il est nécessaire de renouveler ces biopsies à distance pour affirmer le diagnostic de cancer de la prostate.

### **Autres formes d'adénocarcinome prostatique**

D'autres formes d'adénocarcinomes ont été décrites dont l'adénocarcinome à différenciation neuro-endocrine, l'adénocarcinome mucineux et l'adénocarcinome ductulaire.

### **Autres carcinomes prostatiques**

Parmi les autres carcinomes prostatiques, on distingue l'adénocarcinome à cellules transitionnelles et le carcinome à petites cellules ; ces formes très rares sont rapidement métastatiques.

### **Tumeurs primitives non épithéliales : sarcomes**

Les tumeurs primitives non épithéliales sont essentiellement des sarcomes comme le rhabdomyosarcome (embryonnaire, alvéolaire, ou pléiomorphe) et le léiomyosarcome.

## **Pathologie moléculaire**

### **Profils d'expression tumoraux**

De multiples altérations sont responsables d'un dérèglement progressif des fonctions cellulaires, corrélées au stade, au grade et à l'évolution tumorale (Singh et coll., 2002 ; Glinsky et coll., 2004 ; Varambally et coll., 2005 ; Lexander et coll., 2006). Des gènes intervenant dans le métabolisme des acides gras ( $\alpha$ -méthylacyl-CoA racemase, acétyl-CoA carboxylase  $\alpha$ ) sont

surexprimés dans les stades précoces de la maladie et peuvent être utilisés comme marqueurs tumoraux. D'autres sont sous-exprimés comme certains gènes intervenant dans la constitution de la matrice extra-cellulaire ou dans l'adhésion cellulaire à cette matrice.

### **EGFR et facteurs de croissance associés**

L'expression d'EGFR (ErbB1) et de ses ligands est corrélée au grade et au stade tumoraux. La surexpression entraîne la stimulation de différentes voies de signalisation, et donc un accroissement de la prolifération, de la survie, de la mobilité et de l'invasion cellulaire (Di Lorenzo et coll., 2002 ; Hernes et coll., 2004 ; Kambhampati et coll., 2005).

### **Voie Wnt- $\beta$ -caténine**

L'augmentation de l'expression de certains ligands (Wnt1, Wnt5a, Wnt11) et de récepteurs de cette voie (WIF1) semble constituer un événement précoce dans la genèse du cancer de la prostate. Si l'existence de mutations de  $\beta$ -caténine est rare et tardive dans le cancer prostatique, l'existence de  $\beta$ -caténine mutante est responsable chez l'animal de l'apparition de lésions pré-cancéreuses PIN (Cheshire et coll., 2004).

Une surexpression de Wnt1 et de  $\beta$ -caténine a été observée chez 77 % des patients ayant des métastases ganglionnaires et 85 % des patients ayant des métastases systémiques. Néanmoins, le rôle complexe de cette voie de signalisation demeure largement discuté (Verras et Sun, 2006).

### **Pten et Akt-p27-SKP2**

Pten (*Phosphatase and tensin homolog*) bloque la progression du cycle cellulaire en phase G1, et intervient également dans le maintien du cytosquelette et la migration cellulaire. Son inactivation est fréquente dans le cancer de la prostate, le plus souvent par délétion, et semble corrélée au stade tumoral. L'implication de cette voie a des applications thérapeutiques potentielles : la rapamycine, favorisant la survie des cellules tumorales en hypoxie, est sous le contrôle de Pten (Hay et Sonenberg, 2004).

Dans le cancer de la prostate, la réduction d'expression de p27 est corrélée au grade tumoral et à la survie sans récurrence. L'association d'une perte de l'expression de Pten et p27 augmente le risque de récurrence. La surexpression de SKP2 (*S-phase Kinase associated Protein 2*), androgénodépendante, est associée à une réduction de la survie sans récurrence (Lu et coll., 2002).

## Androgènes

Les androgènes régulent la croissance, la différenciation et l'homéostasie du tissu prostatique.

Dans le développement d'un adénocarcinome prostatique, l'expression des gènes androgénodépendants est modifiée : surexpression, dans les cancers bien différenciés, de *kallikrein*, *NKX3.1*, *TMPRSS2*, ainsi que des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, la prolifération cellulaire et l'apoptose (Hendriksen et coll., 2006).

Lors de la suppression, chirurgicale ou médicale, des androgènes, on observe une apoptose massive des cellules sécrétantes épithéliales sans affecter les cellules stromales. Cette apoptose est facilitée par TGF $\beta$  et VEGF, dont l'expression est sous la dépendance des androgènes.

L'amplification des récepteurs aux androgènes est décrite dans environ 20 à 30 % des cancers hormono-résistants, avec une répartition très hétérogène au sein de la tumeur. L'amplification des gènes codant pour les récepteurs aux androgènes suggère que la protéine est surexprimée ; cependant, le niveau d'expression de l'ARN messager n'est pas corrélé à l'importance de l'amplification génique, indiquant d'autres mécanismes responsables. Enfin, la surexpression des récepteurs aux androgènes ne constitue pas un élément nécessaire et suffisant pour l'apparition d'une hormono-résistance.

L'existence de mutations sur les gènes codant pour les récepteurs androgéniques, décrites dans 10 à 50 % des carcinomes prostatiques échappant à une privation androgénique, constitue un autre mécanisme possible. Elles résulteraient de la pression de sélection exercée par le milieu environnant sur les cellules tumorales (Hara et coll., 2003). Ces mutations surviennent dans deux régions principales des gènes codant pour des récepteurs des androgènes : la zone codant pour le domaine de liaison à l'hormone (LBD) et la zone de liaison à l'ADN. Ces mutations sont observées dans environ un tiers des tumeurs prostatiques avant la mise en place d'un traitement hormonal, constituant un facteur de risque de développement d'une tumeur agressive (Thompson et coll., 2003).

## Micro-environnement et progression tumorale

### *E-cadhérine et adhésion cellulaire*

Les altérations des protéines, impliquées dans l'adhésion cellulaire, comme E-cadhérine, jouent un rôle dans le passage d'un cancer localisé à une forme extra-prostatique du cancer de la prostate. Des diminutions d'expression d'E-cadhérine sont observées dans des tumeurs agressives, corrélées au grade tumoral, à la taille de la tumeur et à l'existence d'une extension microscopique extra-capsulaire (Umbas et coll., 1992 ; Cheng et coll., 1996 ; Richmond et

coll., 1997). D'une manière générale, les résultats des différentes études publiées montrent une diminution d'expression d'E-cadhérine, qui avec l'altération des jonctions intercellulaires joueraient un rôle important dans l'invasion tumorale.

D'autres protéines intervenant dans la morphologie, la signalisation et la mobilité cellulaire, comme CD82 ou CD44, ont également une expression diminuée au cours de l'extension tumorale du cancer de la prostate.

### **Angiogenèse**

Les cellules tumorales sont capables de synthétiser différents facteurs de croissance nécessaires à la néo-angiogenèse tumorale. L'expression de VEGF est corrélée au taux de PSA, à la récurrence et à la survie (Borre et coll., 2000 ; Strohmeier et coll., 2000). Ces concentrations sériques chutent après prostatectomie totale et sont significativement supérieures dans les populations métastatiques comparées à des populations non métastatiques. L'expression du VEGF-A, responsable de la formation des vaisseaux sanguins, est élevée dans les stades précoces de la maladie, de même que ses récepteurs VEGFR1 et VEGFR2. Inversement, les isoformes VEGF-C et -D, qui stimulent le développement de vaisseaux lymphatiques, ainsi que les récepteurs, sont surexprimés dans les stades tardifs de la maladie.

Ces sécrétions locales de facteurs de croissance vasculaire permettent à la tumeur de survivre et de se développer, mais aussi d'emprunter les voies de circulation classiques expliquant les métastases en particulier osseuses.

**En conclusion**, les mécanismes responsables, et non exhaustifs, de l'induction et de la progression du cancer de la prostate sont très complexes, interactifs et hétérogènes d'une tumeur à une autre, et au sein d'une même tumeur.

### **BIBLIOGRAPHIE**

BORRE M, NERSTROM B, OVERGAARD J. Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-expressing neuroendocrine-differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Clin Cancer Res* 2000, **6** : 1882-1890

CHENG L, NAGABHUSHAN M, PRETLOW TP, AMINI SB, PRETLOW TG. Expression of E-cadherin in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 1996, **148** : 1375-1380

CHESHIRE DR, DUNN TA, EWING CM, LUO J, ISAACS WB. Identification of aryl hydrocarbon receptor as a putative Wnt/beta-catenin pathway target gene in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2004, **64** : 2523-2533

DI LORENZO G, TORTORA G, D'ARMIENTO FP, DE ROSA G, STAIBANO S, et coll. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and

progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002, 8 : 3438-3444

GLEASON DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992, 23 : 273-279

GLINSKY GV, GLINSKII AB, STEPHENSON AJ, HOFFMAN RM, GERALD WL. Gene expression profiling predicts clinical outcome of prostate cancer. *J Clin Invest* 2004, 113 : 913-923

HARA T, MIYAZAKI J, ARAKI H, YAMAOKA M, KANZAKI N, et coll. Novel mutations of androgen receptor: a possible mechanism of bicalutamide withdrawal syndrome. *Cancer Res* 2003, 63 : 149-153

HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004, 18 : 1926-1945

HENDRIKSEN PJ, DITS NF, KOKAME K, VELDHOVEN A, VAN WEERDEN WM, et coll. Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer. *Cancer Res* 2006, 66 : 5012-5020

HERNES E, FOSSA SD, BERNER A, OTNES B, NESLAND JM. Expression of the epidermal growth factor receptor family in prostate carcinoma before and during androgen-independence. *Br J Cancer* 2004, 90 : 449-454

KAMBHAMPATI S, RAY G, SENGUPTA K, REDDY VP, BANERJEE SK, VAN VELDHIJZEN PJ. Growth factors involved in prostate carcinogenesis. *Front Biosci* 2005, 10 : 1355-1367

LEXANDER H, PALMBERG C, HELLMAN U, AUER G, HELLSTRÖM M, et coll. Correlation of protein expression, Gleason score and DNA ploidy in prostate cancer. *Proteomics* 2006, 6 : 4370-4380

LU L, SCHULZ H, WOLF DA. The F-box protein SKP2 mediates androgen control of p27 stability in LNCaP human prostate cancer cells. *BMC Cell Biol* 2002, 3 : 22

MCNEAL JE. Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol* 1992, 23 : 258-266

MOSTOFI FK, SESTERHENN IA, DAVIS CJJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993, 71 : 906-932

POLASCIK TJ, PEARSON JD, PARTIN AW. Multivariate models as predictors of pathological stage using Gleason score, clinical stage, and serum prostate-specific antigen. *Semin Urol Oncol* 1998, 16 : 160-171

REMONTET L, ESTEVE J, BOUVIER AM, GROSCLAUDE P, LAUNOY G, et coll. Cancer Incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publ* 2003, 51 : 3-30

RICHMOND PJ, KARAYIANNAKIS AJ, NAGAFUCHI A, KAISARY AV, PIGNATELLI M. Aberrant E-cadherin and alpha-catenin expression in prostate cancer: correlation with patient survival. *Cancer Res* 1997, 57 : 3189-3193

SINGH D, FEBBO PG, ROSS K, JACKSON DG, MANOLA J, et coll. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell* 2002, 1 : 203-209



STROHMEYER D, ROSSING C, BAUERFEIND A, KAUFMANN O, SCHLECHTE H, et coll. Vascular endothelial growth factor and its correlation with angiogenesis and p53 expression in prostate cancer. *Prostate* 2000, **45** : 216-224

THOMPSON J, HYYTINEN ER, HAAPALA K, RANTALA I, HELIN HJ, et coll. Androgen receptor mutations in high-grade prostate cancer before hormonal therapy. *Lab Invest* 2003, **83** : 1709-1713

UMBAS R, SCHALKEN JA, AALDERS TW, CARTER BS, KARTHAUS HF, et coll. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992, **52** : 5104-5109

VARAMBALLY S, YU J, LAXMAN B, RHODES DR, MEHRA R, et coll. Integrative genomic and proteomic analysis of prostate cancer reveals signatures of metastatic progression. *Cancer Cell* 2005, **8** : 393-406

VELTRI RW, PARTIN AW, MILLER MC. Quantitative nuclear grade (QNG): a new image analysis-based biomarker of clinically relevant nuclear structure alterations. *J Cell Biochem* 2000, Suppl **35** : 151-157

VERRAS M, SUN Z. Roles and regulation of Wnt signaling and beta-catenin in prostate cancer. *Cancer Lett* 2006, **237** : 22-32