



Auteurs

Joël CUCHEROUSSET

Anatomopathologiste,
chef de service au GHI
Le Raincy-Montfermeil.

Expertise :

Président du Collège
National des Pathologistes
des Hôpitaux Généraux
(CNPHG),
Membre du conseil
scientifique de
l'Association Française
d'Assurance Qualité en
Anatomie Cytologique
Pathologique (AFAQAP),
Membre du conseil
d'administration
de la Société Française de
Pathologie Française (SFP).

Déclaration publique
d'intérêts :

Aucun.

Correspondance :

GHI
Raincy-Montfermeil
10 rue du Général Leclerc
93370 Montfermeil
jucherousset@
ch-montfermeil.fr

Formes inhabituelles de cancer de prostate

Résumé

L'adénocarcinome (ADK) représente 90 à 95 % des tumeurs malignes de la prostate, seuls 5 à 10 % sont de nature histologique différente. Cet article a pour but de décrire les formes rares : tumeurs non épithéliales mésenchymateuses de pronostic incertain, sarcomes, PNET, lymphomes ; autres carcinomes non ADK : épidermoïde, sarcomatoïde, neuroendocrine ; et les formes inhabituelles d'ADK : carcinome basaloïde, adénocarcinome ductal. Leur individualisation présente un intérêt, d'une part, pour les pathologistes : car ce sont des types histologiques peu connus, de diagnostic souvent difficile (notamment sur biopsies), et, d'autre part, pour guider le clinicien afin que le patient bénéficie d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

Introduction

L'adénocarcinome de la prostate est le type histologique majoritaire, représentant plus des 90 % des tumeurs malignes. Il se développe à partir des cellules internes des acini prostatiques. Leur prise en charge et leur traitement sont bien codifiés grâce au score histopronostique de Gleason, entre autres. Il existe un faible pourcentage (5 à 10 %) de types histologiques rares que le pathologiste doit savoir identifier car leur pronostic et leur prise en charge sont différents de l'ADK classique. Ces informations sont essentielles pour le clinicien qui devra assurer une prise en charge spécifique. Ces lésions inhabituelles sont de diagnostic souvent difficile, notamment sur biopsies prostatiques en raison de leur rareté et de leur présentation variable, parfois proche de types histologiques connus. Elles font partie de la dernière classification OMS 2004 des tumeurs génito-urinaires de l'homme.

Tumeurs non épithéliales

Tumeurs de potentiel incertain

Un certain nombre de tumeurs (à cellules fusiformes) dérivant du stroma prostatique représentent moins de 1 % des cancers de prostate et sont classées en trois grands groupes :

Mots clés :

tumeur de prostate,
tumeurs stromales,
PNET, carcinome
sarcomatoïde,
carcinome ductal.

Keywords :

prostate tumor,
STUMP,
PNET/EWING,
sarcomatoid
carcinoma, ductal
carcinoma.

Abstract

Adenocarcinoma (ADK) represents 90 to 95% of malignant prostate tumors, only 5 to 10% are of different histology. This article established a review of these rare forms: 1- non-epithelial mesenchymal tumors of uncertain prognosis, sarcoma, PNET, lymphomas - 2 - Other non ADK carcinoma: epidermoid, sarcomatoid, neuroendocrine and 3 - unusual type of ADK: basaloid carcinoma ductal adenocarcinoma. Their individualization is of major interest, first : because these histological form are less well known by the pathologist and often difficult to diagnose (specially biopsy samples), and, secondly, to guide the clinician for optimal patient management.

- STUMP ;
- IMT ;
- GIST.

Les STUMP (tumeurs stromales prostatiques de potentiel incertain)

Elles font partie des tumeurs rares avec les sarcomes (0,1 à 0,2 %), dérivant du mésenchyme prostatique. Décrites pour la 1^{re} fois en 1998 par Gaudin *et al.*⁽¹⁾, leur mécanisme étiopathogénique n'est pas connu, et aucun facteur de risque n'a été identifié.

L'acronyme STUMP (classification histologique OMS 2004 des T génito-urinaires de l'homme) est recommandé pour souligner leur évolution incertaine, intermédiaire entre l'hyperplasie simple et un sarcome du stroma prostatique⁽²⁾.

Leur pic de fréquence : 6-7^e décennie (cas décrits de 23 à 83 ans) est plus précoce que l'ADK. Les signes cliniques sont non spécifiques : symptômes obstructifs, anomalies au toucher rectal (TR), hématurie macroscopique, hémospérme, sensation de gêne rectale, élévation du taux de PSA. L'IRM est l'examen de choix à la fois pour suspecter le diagnostic (hyper signal T2, aspect hétérogène, kystes) et pour le bilan d'extension. Le diagnostic est histologique.

La macroscopie montre une tumeur blanche, beige, ou jaunâtre, solide et ferme ou hétérogène partiellement multiloculaire avec des kystes de taille variable à paroi lisse, à contenu séreux, mucineux, ou séro-hématique.

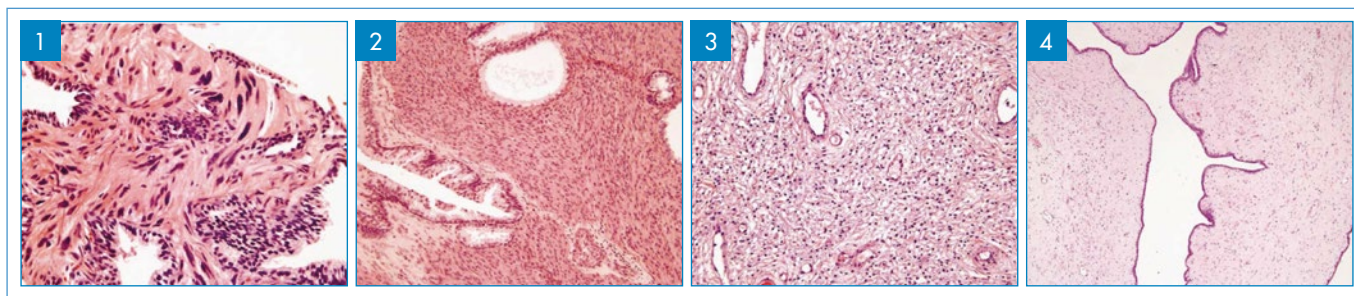


Figure 1 : Forme la plus fréquente, riche en cellules et glandes normales.

Figure 2 : Forme avec cellules stromales hypercellulaires atypiques et glandes normales.

Figure 3 : Avec stroma myxoïde abondant avec ou sans glandes.

Figure 4 : STUMP type phyllode avec glandes étirées, au sein d'un stroma peu cellulaire.

Les zones de transition (ZT) et périphériques (ZP) sont le plus souvent atteintes. Leur taille peut atteindre jusqu'à 15 cm.

Le diagnostic histologique est complexe sur des biopsies prostatiques (BP) car il s'agit en général de lésion focale de petite taille et la différence entre hyperplasie prostatique bénigne (STUMP) et sarcome prostatique peut être difficile.

Quatre types histologiques ont été décrits, isolés ou en association⁽³⁾ :

- le plus fréquent (50 %) est caractérisé par un stroma normo ou hypercellulaire avec atypies nucléaires dégénératives, sans mitose et glandes normales (**figure 1**) ;
- le stroma hypercellulaire sans atypie nucléaire, rare mitose avec glandes normales, ressemblant à une hyperplasie prostatique bénigne (HPB) (**figure 2**) ;
- celui avec stroma myxoïde abondant sans atypie avec ou sans glandes (**figure 3**) ;
- le 4^e, le type phyllode, est le plus rare avec des glandes étirées au sein d'un stroma fibreux hypocellulaire sans mitose (**figure 4**).

Il n'y a pas de facteur histopronostic. Par contre, une cellularité augmentée, des atypies nucléaires (non dégénératives), des mitoses et une nécrose sont en faveur d'un sarcome du stroma prostatique.

Le diagnostic est principalement morphologique, l'immunohistochimie (IHC) n'est pas utile, sauf pour éliminer les diagnostics différentiels. Les cellules sont CD34+, vimentine +, AML+/-, desmine + et HHF-35+. RP+ et RO- confirmant leur origine stromale prostatique. C-Kit et S100 sont toujours négatifs.

Les STUMP sont de pronostic favorable dans la majorité des cas (contrairement aux sarcomes), seuls 5 % présentent une évolution péjorative locale, peuvent récidiver, infiltrer la prostate, envahir les organes de voisinage au sein du pelvis, exceptionnellement métastaser et entraîner le décès.

Le traitement est essentiellement chirurgical et une surveillance conseillée, surtout en cas de doute sur l'intégrité des marges d'exérèse pour prévenir le risque de récidive.

IMT

Les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (IMT) ont été décrites dans de nombreux organes depuis leur description princeps et plusieurs terminologies ont été utilisées dans la littérature : tumeur pseudo-sarcomateuse fibromyxoïde, tumeur à cellules fusiformes

postopératoires. Elles sont considérées comme des sarcomes à cellules fusiformes de bas grade, et, peuvent toucher tous les organes⁽⁴⁾.

Elles peuvent survenir *de novo* ou après des examens invasifs, alors qu'elles avaient été séparées auparavant. Le diagnostic peut être réalisé sur biopsies ou copeaux de résection transurétrale de prostate (RTUP).

L'âge de découverte varie de 42 à 67 ans (alors que pour la vessie il est de 3 à 86 ans). Dans certains cas il est difficile de distinguer si ces lésions proviennent de la vessie ou sont d'origine prostatique primitive.

C'est la plus petite tumeur à cellules fusiformes de la prostate, la plupart sont < 1 cm⁽⁵⁾.

L'examen histologique est identique aux autres localisations. On observe un fond constitué de cellules myofibroblastiques prenant un aspect de « cellules en culture » (**figure 5**) associées à un infiltrat inflammatoire riche en vaisseaux et à des globules rouges extravasés. L'index mitotique est variable : parfois élevé, mais sans mitose anormale (**figure 6**).

En IHC, elles expriment ALK (**figure 7**), les pancytokératines (81 %), l'actine (100 %), la desmine (80 %), et P53 (93 %). ALK est un gène de fusion concernant le chromosome 2p23, identifié en hybridation *in situ* (FISH) dans environ 75 % des IMT du tractus génito-urinaire. Elles n'expriment pas la S100, CD34, CD117, CD21 et CD23 : permettant d'éliminer les principaux diagnostics différentiels : STUMP, GIST, tumeurs nerveuses, etc.

Le traitement est chirurgical, associé aux corticoïdes. Leur agressivité est surtout locale : 50 % ont une évolution bénigne. Lors de résections incomplètes un quart récidivent. Certaines tumeurs peuvent s'étendre en dehors de la prostate, mais les métastases sont exceptionnelles (un seul cas décrit avec récurrence locale, métastases péritonéales et décès 9 mois après la chirurgie).

GIST

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont les tumeurs mésenchymateuses les plus fréquentes du tube digestif dont l'origine est la cellule de Cajal, cellules pacemaker de la musculature du tube digestif. Les cas décrits au niveau de la prostate sont rares et dans la majorité des cas il s'agit d'un envahissement de la prostate à partir de GIST provenant du rectum ou de l'espace péri-rectal et du péritoine (**figure 8**). D'exceptionnelles GIST primitives prostatiques (EGIST) :

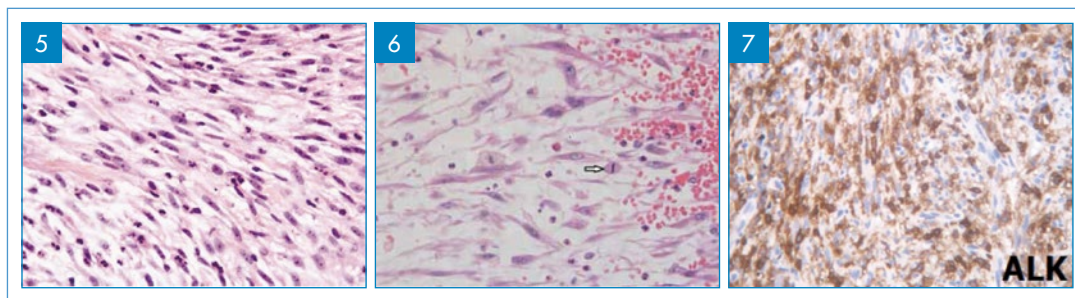


Figure 5 : Faible G, aspect de « cellules myofibroblastiques en culture » à noyaux réguliers avec cellules inflammatoires et quelques vaisseaux.
Figure 6 : Faible G : mitoses et globules rouges extravasés.
Figure 7 : IHC : cellules tumorales exprimant ALK.

extragastrointestinal stromal tumor) ont été décrites^[6], présentant les mêmes aspects que les GIST digestives. Elles ont une évolution agressive, comparable aux GIST de l'intestin grêle. Avant de confirmer ce diagnostic, il est nécessaire d'éliminer une origine rectale (imagerie) ou une forme évolutive métastatique péritonéale.

Les signes cliniques sont ceux d'une obstruction urinaire basse. Le TR est anormal (prostate augmentée de taille, tumeurs indurées). Le taux de PSA est en général normal.

Le diagnostic est histologique, difficile sur BP ou RTUP. La morphologie est caractéristique : le type à cellules fusiformes avec une vacuole claire para-nucléaire caractéristique est le plus fréquent (**figure 9**), suivi du type à cellules épithélioïde. La positivité en IHC de CD117 (**figure 10**), DOG1, CD34 va confirmer le diagnostic, permettant de les différencier des autres tumeurs mésenchymateuses dont le traitement est différent et de rechercher des mutations des exons 9, 11, 13 et 17 du gène c-Kit et des exons 12, 14 et 18 du gène PDGFRA, pour d'une part, confirmer le diagnostic, et d'autre part, prescrire une thérapie ciblée spécifique anti c-Kit (Glivec®) et ajuster la dose en fonction des types de mutations.

Tumeurs malignes sarcomes

Leiomyosarcome (LS)

Les sarcomes primitifs de la prostate sont rares (< 1 % des T malignes), le léiomyosarcome est le type le plus

fréquent (25 %) chez l'adulte, l'âge moyen est de 61 ans (41 à 78 ans, cependant 20 % des cas sont observés avant 40 ans). Le rhabdomyosarcome concerne en majorité l'enfant^[7].

Les symptômes cliniques sont ceux d'une obstruction urinaire compressive (dysurie, hématurie..), le taux de PSA est normal.

Leur taille moyenne est de 9 cm.

En histologie, elles sont formées de longs faisceaux entremêlés de cellules fusiformes (**figure 11**), ressemblant aux léiomyocytes. Le stade de différenciation est fonction de l'index mitotique et des atypies cytonucléaires (**figure 12**) avec des foyers de nécrose et de dégénérescence kystique dans les formes de haut grade.

En IHC, elles expriment la desmine, l'AML, la caldesmone (**figure 13**).

Les études cytogénétiques montrent des réarrangements des chromosomes 2, 3, 9, 11 et 19.

Un *staging* clinique est nécessaire (scanner et IRM) afin de rechercher des métastases (foie, os, poumons). Le traitement n'est pas codifié : la chirurgie reste le traitement de référence, associé à la radiothérapie et à une chimiothérapie néoadjuvante (anthracycline...).

Ces tumeurs sont agressives et de mauvais pronostic avec une survie moyenne de 3-4 ans.

Les formes de haut grade sont les plus fréquentes, en raison de l'absence de symptômes précoces et de leur découverte à un stade avancé métastatique (poumon, foie) dans plus d'1/3 des cas.

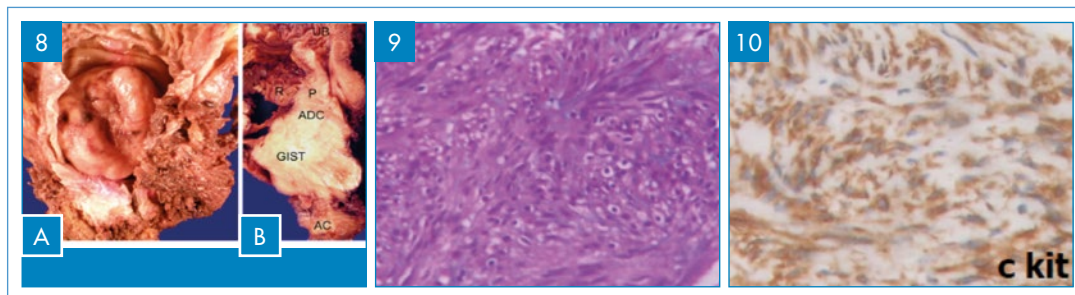


Figure 8 : Pièce opératoire : **A** GIST rectale sténosant la lumière rectale et ulcérant la muqueuse. **B** GIST rectale envahissant les 2 lobes de la prostate, elle-même siège d'un adénocarcinome. UB : vessie, ADC : adénocarcinome, AC : canal anal, R : rectum, P : prostate.
Figure 9 : GIST à cellules fusiformes (HES).
Figure 10 : Positivité de l'AC c-Kit en IHC.

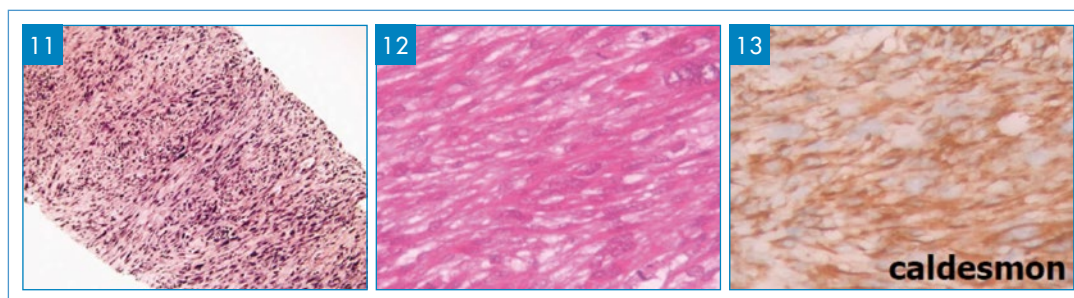


Figure 11 : Biopsie à l'aiguille : léiomyosarcome de haut grade d'architecture fasciculée caractéristique avec atypies nucléaires et hypercellularité.

Figure 12 : Aspect à plus fort grossissement, cellules fusiformes à noyaux atypiques (HES).

Figure 13 : IHC marquage des cellules tumorales avec la caldesmone.

Rhabdomyosarcome (RMS)

C'est le sarcome le plus fréquent de l'enfant (50 %), l'âge moyen est de 5 ans, le tractus génito-urinaire est l'un des sites le plus souvent atteints.

De rares cas de RMS primitifs sont décrits chez l'adulte (une douzaine de cas rapportés)^[6]. L'imagerie n'est pas spécifique : le scanner et l'I.R.M. montrent une masse tissulaire nécrosée au sein de la prostate et le diagnostic différentiel avec un ADK est très difficile, les calcifications sont rares.

Le diagnostic est histologique permettant d'évaluer les différents grades de différenciation. La forme embryonnaire est la plus agressive et la plus fréquente. La morphologie est souvent polymorphe avec de grandes cellules atypiques à type de rhabdomyoblastes (figures 14-15) pathognomoniques. En IHC, ils expriment la myogénine, HHF-35, la desmine (figure 16). En BM, le transcrite de fusion SYT-SSX détecté en PCR confirme le diagnostic. La mutation MyoD1 (*driver mutation*) est un signe d'agressivité.

Le pronostic est meilleur chez l'enfant avec des cas de guérison. Par contre chez l'adulte le RMS est de très mauvais pronostic avec une croissance locale rapide entraînant une insuffisance rénale bilatérale (compression des uretères) et des métastases rapides [poumons, os, foie et aux ganglions régionaux (contrairement aux autres sarcomes)]. En l'absence de symptômes précoces, plus de 25 % des patients vont avoir une évolution métastatique dans les 16 mois après leur diagnostic.

La survie moyenne est de huit mois.

Autres tumeurs malignes non épithéliales

PNET

Les PNET ou T neurectodermiques périphériques des tissus mous et de l'os sont la 2nde T la plus fréquentes de l'os chez l'enfant et l'adolescent.

Décrites pour la 1^{re} fois par James Stephen Ewing en 1921 au niveau de l'os, elles touchent tous les organes sauf le système nerveux central. Elles atteignent souvent les régions para-vertébrales, la paroi thoracique (tumeurs d'Asking), les extrémités inférieures, plus rarement le pelvis, le rétropéritoine et les extrémités supérieures.

La localisation primitive prostatique est exceptionnelle (environ 10 cas rapportés), et de mauvais pronostic avec un âge moyen de découverte de 27 ans^[9].

Elles sont regroupées sous l'entité PNET/EWING car elles ont des caractéristiques communes :

- aspect morphologique : T à petites cellules rondes basophiles avec parfois des aspects en rosettes (figure 17) traduisant une différenciation neuronale, une vascularisation riche pseudoangiomateuse ou hémangiopéricytaire ;
- immunophénotype commun CD99 + membranaires (figure 18) quasi constants mais non spécifiques ;
- un génotype qui signe l'entité avec de translocation prédominante : EWE-FLI1 t(11 ;2) (q24 ;q12) dans 88 % des cas ou une translocation variante EWS-ERG t(21 ;22) (q22 ;q12) constituant des marqueurs génétiques spécifiques de l'entité PNET/EWING.

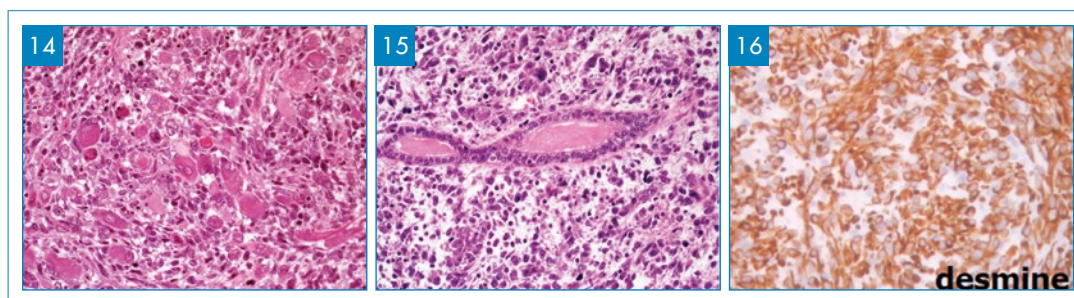


Figure 14 : Histologie : forme avec présence de nombreux rhabdomyoblastes typique à cytoplasme éosinophile abondant.

Figure 15 : RMS embryonnaire chez un patient de 48 ans. Cellules tumorales autour d'un canal prostatique.

Figure 16 : IHC : cellules tumorales marquées par la desmine marqueur des filaments intermédiaires musculaires intracellulaires.

Le traitement est basé sur la chimiothérapie (polychimiothérapie : ifosfamide, étoposide, vincristine, adriamycine et doxorubicine), la survie moyenne est de 24 mois.

Lymphomes

Les lymphomes primitifs de la prostate sont inhabituels, dans la majorité des cas il s'agit d'une localisation secondaire d'un lymphome extra-prostatique. Les lymphomes les plus fréquents sont les lymphomes B diffus à grandes cellules de haut grade (**figure 19**).

De rares cas de lymphomes primitifs prostatiques ont été rapportés. Il s'agit en majorité de lymphomes B diffus à grandes cellules ou de lymphomes B du malt⁽¹⁰⁾.

Les signes cliniques sont non spécifiques (syndrome obstructif) : amaigrissement, hausse des LDH.

Le diagnostic est histologique, montrant une infiltration du parenchyme par une prolifération à cellules rondes d'allure lymphomateuse. L'IHC confirme le diagnostic [marqueur B : CD 20 (**figure 20**), CD 19..., T : CD 3, CD 5, etc.] et permet de typer le lymphome pour assurer une prise en charge optimale du patient.

Le traitement est essentiellement la chimiothérapie, voire la radiothérapie.

Le pronostic est dépendant du type de lymphomes et de la réponse au traitement.

Carcinomes de type non adénocarcinome

Carcinome épidermoïde

Il représente 0,5 à 1 % des carcinomes primitifs de la prostate avec un pic de fréquence à la 5^e décade. Il se manifeste par des symptômes d'obstruction urinaire ou des douleurs osseuses (métastases). Les PSA et PAP sont normaux même en cas de métastases.

Son pronostic est mauvais, plus péjoratif que l'ADK avec une évolution métastatique fréquente, osseuse (ostéolytique), foie, poumons. La médiane de survie est de 24 mois. L'imagerie est peu spécifique.

Seule l'histologie va confirmer le diagnostic : prolifération d'architecture massive faite de grandes cellules cohésives (**figure 21**) avec des systèmes de jonction (**figure 22**) suivant le grade de différenciation, des cellules dyskératosiques et des globes cornés dans les formes bien différenciées. En IHC les cellules tumorales sont cytok7+ et cytok20+, cytok5/6+, P63+ et PSA-PAP-.

Le traitement associe chirurgie radicale, radiothérapie,

chimiothérapie et hormonothérapie permettant d'atteindre des survies sans progression de 5 ans⁽¹¹⁾.

Carcinome sarcomatoïde (CS)

Le CS primitif prostatique est exceptionnel (< 1 %, environ 100 cas décrits) avec un âge moyen de 70 ans (47-91 ans).

Il se traduit par des signes obstructifs du bas appareil urinaire, le taux de PSA est inférieur à la valeur correspondant au volume de la prostate.

Macroscopiquement, en général la tumeur est volumineuse (5,5-18 cm), gris blanc rosâtre avec des zones hémorragiques et des foyers de nécrose. Il existe souvent une extension locale aux structures de voisinage : vésicules séminales et paroi rectale.

Histologiquement, il est caractérisé par la présence d'un contingent sarcomatoïde, associé ou non à un contingent épithélial d'abondance variable, typiquement de haut grade avec un score de Gleason moyen de 9 (7 à 10). Le contingent sarcomatoïde peut être :

- soit homologue ressemblant à un sarcome indifférencié de haut grade, fréquemment à cellules fusiformes, hypercellulaire, avec de gros noyaux hyperchromatiques (**figure 23**), des mitoses fréquentes et des foyers de nécrose ;
- soit hétérologue avec une différenciation chondroïde, ostéoïde, plus rarement rhabdomyosarcomateuse, léiomyosarcomateuse, ou angiosarcomateuse.

Le terme de carcinosarcome devrait être réservé au carcinome sarcomatoïde hétérologue, cependant la classification OMS 2004 ne fait pas de distinction pour dénommer ses différentes lésions⁽¹²⁾. L'histogenèse a été longtemps débattue, l'hypothèse unanimement retenue est celle d'une transition épithélio-mésenchymateuse à partir d'une cellule souche totipotente épithéliale.

En effet, un grand nombre de CS se développent après traitement d'un ADK prostatique pur. Le rôle de la radiothérapie ou de l'hormonothérapie n'est pas clair. L'intervalle de temps est très important (6 mois à 16 ans) avec une moyenne de 7,5 ans.

L'étude IHC montre que la composante épithéliale exprime la cytokératine (**figure 24**), le PSA, le PAP et EMA positive. Dans quelques cas les cellules fusiformes expriment la cytokératine mais le PSA et le PAP sont rarement positifs. Les diagnostics différentiels sont les sarcomes primitifs de la prostate : rhabdomyosarcome (chez l'enfant), le léiomyosarcome, l'angiosarcome et nécessite d'effectuer un panel d'anticorps.

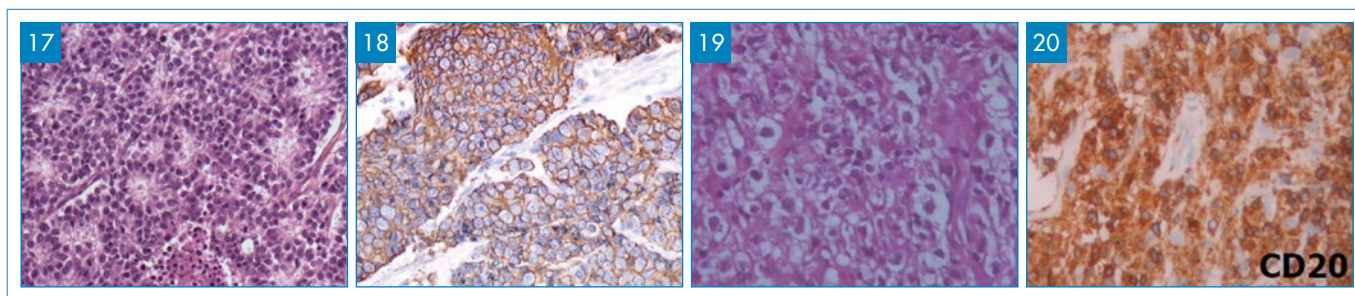


Figure 17 : Histologie : PNET à différenciation neuronale avec formation de pseudo-rosettes.

Figure 18 : Marquage membranaire avec le CD99.

Figure 19 : Histologie : lymphome B diffus à grandes cellules (HES).

Figure 20 : Lymphome B à grandes cellules : cellules marquées par l'AC anti-CD20.

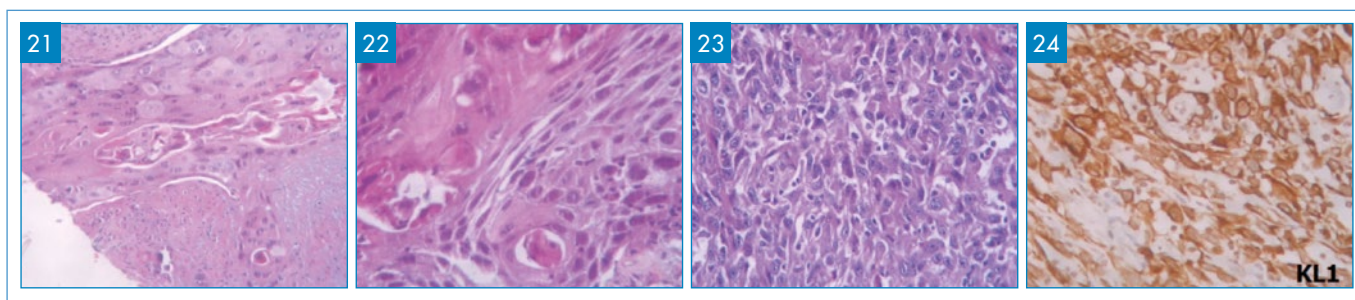


Figure 21 : Biopsie prostatique : carcinome épidermoïde typique, massifs de grandes cellules polyédriques.

Figure 22 : Grandes cellules avec ponts d'unions, dyskératosiques, atypies nucléaires.

Figure 23 : Histologie. Aspect de tumeur à grandes cellules peu différenciées agressive : atypies nucléaires, mitoses.

Figure 24 : IHC : marquage contingent épithélial avec un AC anti-pancytokeratine.

L'extension tumorale reste longtemps locale, la dissémination métastatique s'effectue par voie lymphatique. Les sites les plus touchés sont : le poumon, les os, les ganglions, le cerveau et quelques rares cas d'atteinte cutanée, hépatique, péritonéale, surrénalienne, pleurale et rénale. La récurrence concerne plus souvent la composante mésenchymateuse.

Le traitement est basé sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. La chirurgie peut être radicale ou palliative (cystoprostatectomie ou même une exentération pelvienne).

La chimiothérapie occupe une place prépondérante (réduction tumorale évitant les exérèses chirurgicales mutilantes (protocole VAC : vincristine-actinomycine-cyclophosphamide). La radiothérapie peut être externe (50–60 Gy), utilisée en complément de la chimiothérapie sur les foyers tumoraux résiduels et en post-opératoire sur les zones tumorales d'exérèses incomplètes.

Le pronostic est très mauvais avec 20 % de risque de décès dans l'année qui suit le diagnostic.

Carcinome neuroendocrine (CNE)

La prostate normale contient des cellules neuroendocrines sécrétant la sérotonine et d'autres peptides et neuropeptides impliquées dans la régulation, la croissance, la sécrétion des glandes prostatiques. Elles sont isolées ou en nids, isolées au sein des glandes et associées aux cellules basales. Leur distribution est variable. Elles sont nombreuses en péri-urétral et au niveau du verumontanum, et en zone

périphérique : ce qui explique que la localisation des CNE est la même que l'ADK^[13].

Il représente < 1 % des carcinomes de prostate. L'âge moyen est de 60 ans.

Un contingent NE s'observe dans ces deux situations :

- les plus fréquentes (50 %) sont des formes mixtes associant un contingent d'ADK et de CNE (**figure 25**), dont le pronostic sera indépendant du score de Gleason et lié au contingent neuroendocrine avec un pronostic plus péjoratif. Le CNE est plus agressif localement et à distance avec un fort potentiel métastatique (métastases pulmonaires, cérébrales) qui dépend de son grade de différenciation. Il n'y a pas de consensus quant au pourcentage du contingent NE. L'âge moyen est de 60 ans ;
- le CNE prostatique primitif pur (petites et grandes cellules) est moins fréquent. L'âge médian est de 69 ans, le taux de PSA est modéré (4 ng/ml), ADK acinaires antérieurs 40 %.

En histologie, les aspects sont les mêmes que dans d'autres localisations : prolifération de cellules rondes indifférenciées (**figure 26**), mitoses fréquentes, nécrose dans les formes de haut grade.

En IHC, on observe un marquage des CNE : pancytokeratines + en « dot » para-nucléaire, la chromogranine A (**figure 27**) et la synaptophysine présentent un marquage intracytoplasmique granuleux et le CD56 membranaire. PSA, 80 % des cas et TTF1, + de 50 % des cas.

Le pronostic est mauvais : médiane de survie < 1 an, 20 % de décès à 1 an, métastases dans 38 % des cas. Traitement : chimiothérapie (le CNE est hormonorésistant).

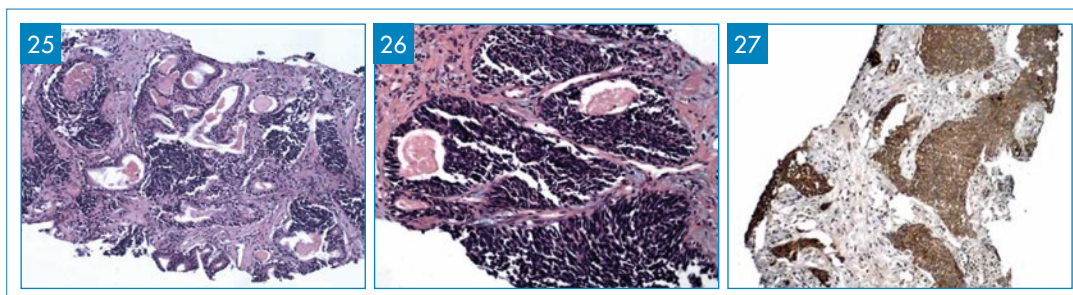


Figure 25 : Carcinome à petites cellules associé à de l'ADK Gleason 4+3.

Figure 26 : Foyer de CNE avec foyers de nécrose.

Figure 27 : Marquage des cellules tumorales neuroendocrines avec la chromogranine A.

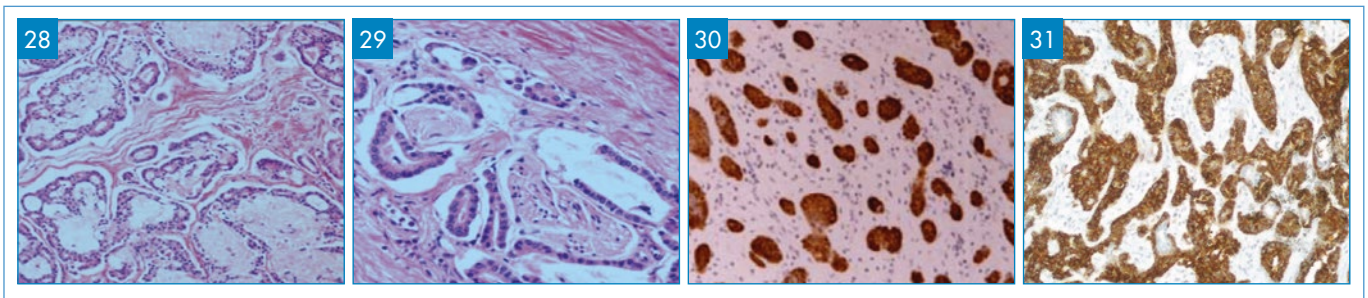


Figure 28 : Architecture cribriforme, acini kystiques et matériel éosinophile intra et péri-glandulaire.

Figure 29 : Carcinome basaloïde, engainement de filets nerveux.

Figure 30 : Marquage intense des cellules basaloïdes avec la cytokeratine 34βE12.

Figure 31 : Marquage avec le Bcl2. Basaloïde avec la cytokeratine 34βE12.

Carcinome basaloïde (carcinome adénoïde kystique) (CB)

Il naît des cellules souches basales des acini prostatiques (ZTet ZP), responsables du carcinome basaloïde et de l'hyperplasie des cellules basales (diagnostic différentiel).

L'âge moyen est de 50 ans (28–29) avec des symptômes non spécifiques : syndrome d'obstruction urinaire – taux de PSA souvent normal. Peu de cas sont colligés à ce jour (29).

En macroscopie, ces tumeurs sont de couleur blanchâtre, charnues, avec parfois des microkystes, elles sont mal limitées, intéressant la ZT et les ZP. En histologie, le CB présente un large spectre morphologique.

On observe soit des massifs de larges cellules basaloïdes à disposition palissadique avec nécrose centrale (idem aux formes cutanées), ou des aspects de carcinome adénoïde kystique avec une architecture cribriforme (**figure 28**), des tubes dilatés contenant un matériel éosinophile. Les critères de malignité sont : le caractère infiltrant, l'invasion extra-prostatique, l'engainement des filets nerveux (**figure 29**), la nécrose et le stroma desmoplastique. Le diagnostic différentiel est parfois difficile entre carcinome basaloïde et hyperplasie des cellules basales.

En IHC, le CB exprime la kératine 34βE12 (**figure 30**) ; marqueur des cellules basales ; la PS100 dans 50 % des cas, une forte expression de Bcl2 (**figure 31**) et un index Ki67 élevé sont utiles pour éliminer une hyperplasie des cellules basales.

C'est une tumeur en général de bon pronostic (15 % d'évolution favorable, série de 29), les métastases sont pulmonaires et hépatiques⁽¹⁴⁾.

Adénocarcinome ductal (AD)

C'est un sous-type d'ADK constitué de glandes de grande taille bordées par un épithélium cylindrique souvent pseudostratifié.

Plusieurs termes ont été utilisés, en particulier celui d'ADK endométrial, en raison de sa ressemblance à l'ADK de l'endomètre : on en a déduit qu'il dérivait des structures mülleriennes appelées utricules prostatiques.

Mais plusieurs travaux ont prouvé par la suite son origine prostatique (réponse à une orchidectomie,

ME et IHC). Le terme de carcinome ductal prostatique est maintenant retenu⁽¹⁵⁾.

Dans sa forme pure, il représente 0,2–0,8 % des cancers de prostate, il est le plus souvent associé au carcinome acinaire. Aucun facteur étiologique n'a été décelé.

Il peut être de localisation centrale autour de l'urètre prostatique et plus fréquemment périphérique associé avec l'adénocarcinome acinaire typique.

Les signes cliniques sont précoces en cas de localisation centrale (péri-urétrale), à type de rétention urinaire, au TR la prostate est un peu augmentée de taille et les PSA sont normaux. Par contre en situation périphérique, la prostate est indurée au TR et le taux de PSA augmenté.

Le diagnostic est histologique sur RTUP (localisation centrale) ou BP (zone périphérique).

Macroscopiquement, les lésions centrales forment des lésions exophytiques polypoïdes ou papillaires au sein de l'urètre, près du verumontanum. En périphérie, elles forment des tumeurs blanches grisâtres fermes d'aspect identique à l'ADK classique.

En situation centrale, il se propage le long de l'urètre, infiltre les canaux prostatiques avec ou sans invasion du stroma.

Les autres formes (ZP) évoluent comme l'ADK acinaire (invasion de la glande, métastase des ganglions lymphatiques pelviens, invasion des organes de voisinage).

Il a la particularité de donner des métastases pulmonaires et au niveau du pénis. Ces métastases peuvent être ductales ou acinaires ou mixtes.

Histologiquement, l'AD est constitué de cellules cylindriques hautes uni ou pseudostratifiées (comme le carcinome endométrial).

Les cytoplasmes sont abondants amphophiles, plus rarement clairs. Lorsque les mitoses et les atypies sont marquées, le diagnostic est facile. Par contre, en cas d'atypies légères il peut être particulièrement difficile sur les biopsies.

Les localisations périphériques sont souvent d'architecture pléiomorphe : structures cribriformes, glandulaires ou solides comme dans l'ADK classique.

Bien que l'ADK ductal ne devrait pas être gradé, il est considéré comme un grade 4 et les formes de type comédocarcinome de grade 5. Contrairement à l'ADK classique il est parfois associé un stroma fibreux riche en sidérophages.

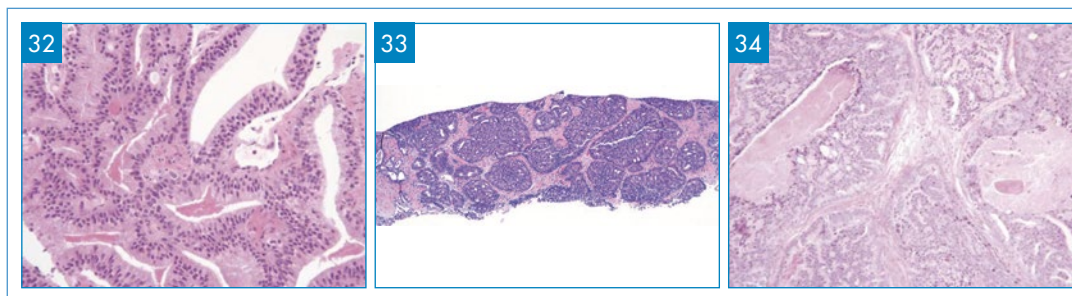


Figure 32 : Adénocarcinome ductal : architecture typique papillaire bordée par un épithélium cylindrique pseudostratifié (HES), ressemblant à un adénocarcinome endométrioïde.

Figure 33 : Adénocarcinome ductal : prolifération d'architecture solide (HES).

Figure 34 : Adénocarcinome ductal : architecture complexe, papillaire, cribriforme avec foyers de comédonoécrose (HES).

Ils présentent des architectures variables souvent mêlées suivant sa localisation : forme papillaire (**figure 32**), cribriforme, tubulaire, solide (**figure 33**). La forme solide est associée aux autres types d'adénocarcinome (**figure 34**). Il doit être distingué du carcinome urothélial.

En IHC les cellules expriment fortement le PSA et le PAP ne sont pas marquées par les cytokératine de haut poids moléculaire (34 bE12) comme les cellules basales.

La plupart des études ont montré que l'AD est agressif : 25–40 % de cas présentent des métastases au moment du diagnostic, le taux de survie à 5 ans est faible, de 15 à 43 %.

On ne sait pas si le pronostic est corrélé au degré d'atypie ou à la croissance tumorale. Le nombre de cas est limité. Les antiandrogènes ont montré une certaine efficacité, mais moindre que dans l'ADK acinaire.

les reconnaître sur les biopsies prostatiques afin d'apprécier leur degré de malignité, notamment pour les STUMP.

Certaines tumeurs épithéliales rares nécessitent d'être classées de manière précise car elles sont parfois insensibles au traitement hormonal : les carcinomes épidermoïdes, basaloïdes, neuroendocrines. Enfin les carcinomes ductaux nécessitent une meilleure évaluation.

Remerciements :

Ce thème faisait partie du programme de la 5^e JPHG, du 13 mars 2015 à PARIS, CHU Hôtel Dieu. Nous remercions chaleureusement le Pr Gaëlle Fromont du CHU de Tours qui a présenté ce sujet.

Conclusion

Les tumeurs mésenchymateuses primitives prostatiques sont exceptionnelles, cependant il est important de

► Partie 2 dans notre prochain numéro :
NOUVELLES ENTITÉS DU CANCER DU REIN

- Gaudin PB et al. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(2):148-162.
- Lauren M Murer. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1542-1545.
- Michaud S et coll. *Progrès en urologie* (2012) 22, 688-691.
- Sara Alquati, MD et al. *Pathol Lab Med.* 2013;137:1117-1128.
- Donna E Hansel. *Modern Pathology* (2007) 20, 148-158.
- Liu S et coll. *Oncology Letters* 7:1925-1929, 2014.
- Singh JP et coll. *J Can Res Ther* 2013; 9:743-45.
- Patricia Ciammella et coll. *Report of Pract Oncol and Radioth,* 18, 2013:310-15.
- Tao Wu et coll. *Can Urol Assoc J* 2013;7(5-6).
- Kassar O et al. *Tunis Med.* 2015 Apr;93(4):249-58.
- Parwani et al. *Am J Surg Pathol* 2004 May;28(5):651-7.
- Qarroa A. *African Journal of Urology* (2014) 20, 48–52.
- Yin Sun et al. *Am J Transl Res* 2009;1(2):148-162.
- Ali et al. *Am J Surg Pathol* 2007.
- Magers M et al. *Arch Pathol Lab Med,* Oct 2015;139:1234–1241.