

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 12 septembre 2013 à Poitiers  
par **Monsieur Michaël TARIS**

#### Titre

**Evaluation de l'expression de ERG dans le cancer de prostate et impact pronostique.**

Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Jean Michel GOUJON

**Membres** : Madame le Professeur Gaëlle FROMONT-HANKARD  
Monsieur le Professeur Jacques IRANI  
Monsieur le Docteur Stéphane GUERIF

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Gaëlle FROMONT-HANKARD



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

6 rue de la Milétrie - B.P. 199 - 86034 POITIERS CEDEX - France

☎ 05.49.45.43.43 - 📠 05.49.45.43.05

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeur associé des disciplines médicales**

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

**Maîtres de Conférences associés de Médecine générale**

BINDER Philippe  
BIRAULT François  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VALETTE Thierry

**Professeur certifié d'Anglais**

DEBAIL Didier

**Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine**

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

**Professeurs émérites**

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

## **A notre Maître et directrice de thèse, le Professeur Gaëlle Fromont-Hankard :**

Je te remercie d'avoir acceptée de diriger cette thèse. Ta rigueur, ta disponibilité et ton encadrement ont fait de l'écriture de cette thèse un moment presque agréable. Ce fut un plaisir de te côtoyer tout au long de mon internat et ton départ pour Tours sera une grosse perte pour Poitiers, j'ai au moins eu la chance de travailler à tes côtés jusqu'à la fin de mon internat.

Sois assurée de ma sincère gratitude pour tes conseils et ton enseignement.

## **A notre Maître et Président de Jury, le Professeur Jean-Michel Goujon :**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Votre enthousiasme pour la recherche n'aura peut-être pas autant déteint sur moi que sur d'autres internes, mais j'espère que vous serez satisfait à la lecture de cette thèse. Je garderai de très bons souvenirs de tous ces staffs de 14h, souvent très animés.

## **A notre jury de thèse :**

### **Le professeur Jacques Irani :**

Je suis honoré par l'intérêt que vous portez à ce travail et suis heureux que vous ayez accepté de le juger.

### **Le docteur Stéphane Guérif :**

Je vous remercie d'accepter de juger cette thèse. J'espère que le grand intérêt que vous avez pour le traitement du cancer de prostate, que j'ai pu constater lors de mon passage dans le service de radiothérapie, sera en partie satisfait par ce travail.

## **A notre Maître et chef de service, le Professeur Levillain :**

Je vous remercie d'avoir partagé votre savoir tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

## **Au duo infernal de l'anapath Poitevine, Serge et Alix :**

Votre bonne humeur et votre enthousiasme m'auront fait passer de très bons moments que ce soit à Poitiers ou La Rochelle. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je me réjouis de travailler à vos côtés.

**A Olivier et Christophe :**

Merci pour vos conseils et votre disponibilité pour toutes ces relectures de lames.

**Aux techniciennes du labo d'anapath du CHU de Poitiers :**

Pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre réactivité aux demandes d'immuno et de colo pas toujours « classiques », je vous remercie chaleureusement.

**A Céline D-D et Julie :**

Merci pour votre travail en amont de cette thèse qui a, j'en suis persuadé, bien facilité mon travail.

**Aux équipes des services de pathologie de Niort et La Rochelle :**

Ces deux semestres en périphérie à des stades différents d'avancement dans mon internat m'auront tous les deux comblé. Je vous remercie encore pour votre disponibilité et votre enseignement.

**A l'équipe de médecine légale :**

Merci pour ces deux semestres pleins de bonne humeur (si si, c'est possible dans un service de médecine légale) qui m'auront également permis « d'échapper » à la clinique qui m'est tellement chère, et merci pour ces congrès fantastiques.

**A l'équipe du service de pathologie de Haut Lévêque, aux internes et chefs bordelais :**

Merci encore pour ce très bon semestre en inter-CHU dans votre service.

**A mes co-internes d'anapath (Emilie, Céline, Marion, Mathilde, Audelaure, Marie et Cynthia) :**

Que de bons moments à vos côtés dans le bureau des internes ou lors des staffs de 14h.

**A mes autres co-internes (Patrick, Mounia, Sophie, Emilie, Claire, Baptiste, ...) :**

Merci pour ces bons moments qui ont émaillé tout mon internat.

**Aux internes d'anapath de l'inter région ouest :**

Les cours de DES de l'inter région Ouest resteront un très grand souvenir grâce à vous tous. J'espère finir sur une très bonne note en septembre et octobre.

**A la Ski / Soulac / Grenadines – Team :**

Cela fait maintenant 2-3 ans que toutes les sorties, soirées internat, ou vacances à vos côtés me permettent de penser à autre chose qu'à la médecine (même si c'est pas très difficile) et de passer de très bons moments. J'espère bien que ça continuera encore un peu.

**A mes collègues durant les études de médecine Bordelaises (Arnaud, Yosu, Gilles, Ludivine, Manu, Claire et les autres), Jules et Anne-So :**

Merci pour votre amitié.

**A Alex « the crap » :**

Heureusement que tu avais raté un cours d'anatomie vasculaire à CASSO, sans quoi je suis pas sûr qu'on se serait vraiment connu ☺. Merci pour tous ces moments fantastiques pendant les études, les sous-colles, l'internat mais surtout tout ce qui a pu se passer en dehors. Prépare-toi pour Septembre et Octobre ! Il reste encore un petit peu de temps avant la fin des 30 ans pour aller dans certains endroits, ça sera difficile de faire les 10, mais on peut encore augmenter le compte.

**A ma famille :**

Merci pour votre soutien incessant. Cette thèse est l'aboutissement de ces (très) longues études de médecine et j'espère qu'elle vous rendra fiers.

## SOMMAIRE

<b>ETAT DE LA QUESTION</b> .....	10
<b>I. LA PROSTATE</b> .....	10
I.1. Embryologie. ....	11
I.2. Anatomie. ....	11
I.3. Fonctions. ....	13
I.4. Histologie.....	14
<b>II. LE CANCER DE PROSTATE</b> . ....	15
II.1. Epidémiologie.....	15
II.1.1. Incidence. ....	15
II.1.2. Facteurs de risque. ....	15
II.1.2.1. Age.....	15
II.1.2.2. Origine ethnique et géographique.....	15
II.1.2.3. Antécédents familiaux et formes héréditaires.....	16
II.1.2.4. L'alimentation.....	16
II.1.2.5. Les hormones. ....	16
II.1.2.6. Susceptibilité liée aux polymorphismes génétiques. ....	16
II.2. Diagnostic.....	16
II.2.1. Le toucher rectal.....	17
II.2.2. Le dosage sanguin du PSA. ....	17
II.2.2.1. Le rapport PSA libre / PSA total. ....	18
II.2.2.2. La cinétique d'évolution du taux de PSA.....	18
II.2.3. Les biopsies prostatiques.....	18
II.3. Histopathologie. ....	19
II.3.1. Critères diagnostiques. ....	19
II.3.2. Formes particulières. ....	20
II.3.2.1. L'adénocarcinome ductal.....	20
II.3.2.2. Les autres carcinomes. ....	20
II.3.2.3. Les tumeurs non épithéliales. ....	20
II.3.2.4. Les tumeurs secondaires. ....	21
II.3.3. Facteurs histopronostiques. ....	21
II.3.3.1. Score de Gleason. ....	21
II.3.3.2. Le stade d'extension tumorale. ....	22
II.3.3.3. Les engainements péri nerveux. ....	23
II.4. La classification de d'Amico.....	23
II.5. Prise en charge. ....	23

II.5.1. Histoire naturelle du cancer prostatique.....	23
II.5.2. Traitement du cancer de prostate.....	24
II.5.2.1. La surveillance active.....	24
II.5.2.2. La prostatectomie totale.....	24
II.5.2.3. La radiothérapie externe.....	25
II.5.2.4. La curiethérapie interstitielle.....	25
II.5.2.5. Les ultra-sons focalisés à haute densité (HIFU).....	25
II.5.2.6. La cryothérapie.....	26
II.5.2.7. La suppression androgénique.....	26
II.5.2.8. La chimiothérapie et les nouvelles thérapeutiques.....	26
II.6. La pièce de prostatectomie radicale.....	26
II.6.1. Examen macroscopique.....	26
II.6.2. Technique de prélèvement.....	27
II.6.3. Compte rendu standardisé.....	27
II.6.3.1. Le score de Gleason.....	27
II.6.3.2. Le stade pathologique pTNM.....	27
II.6.3.3. Les marges de résection chirurgicales.....	27
II.6.4. Les facteurs prédictifs de récurrence.....	28
III. GENES DE FUSION : GENESE ET PROGRESSION DES CANCERS DE PROSTATE.....	28
III.1. Généralités.....	28
III.2. Le transcrite de fusion TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate.....	29
III.2.1. Le gène TMPRSS2 ( <i>Transmembrane Protease Serine 2</i> ).....	29
III.2.2. Le gène ERG ( <i>ETS Related Gene</i> ).....	29
III.2.3. Mécanismes de fusion.....	30
III.2.3.1. Fusions par délétion.....	30
III.2.3.2. Fusions par translocation.....	30
III.2.4. Rôle du transcrite de fusion TMPRSS2-ERG.....	30
III.2.5. Prévalence.....	31
III.2.5.1. Cancers de prostate localisés.....	31
III.2.5.2. CPRC et métastases.....	31
III.2.6. Association avec des phénotypes histologiques.....	31
III.2.7. Autres partenaires de fusion.....	32
III.2.8. Méthodes de détection.....	32
III.2.8.1. Mise en évidence du réarrangement TMPRSS2-ERG.....	32
III.2.8.1.1. Polymerase Chain Reaction (PCR).....	32
III.2.8.1.2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH).....	33
III.2.8.2. Mise en évidence de l'expression de ERG en Immunohistochimie (IHC).....	33
III.2.8.3. Détection dans les urines.....	33

III.2.9. Homogénéité inter- et intra-tumorale.....	34
III.3. Spécificité du transcrit de fusion et de l'expression de ERG.....	34
III.3.1. Autres cancers.....	34
III.3.2. Tissu bénin.....	34
III.3.3. PIN de haut grade.....	34
III.4. Valeur pronostique.....	35
III.5. Corrélation avec l'expression du récepteur aux androgènes (RA).....	37
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>38</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>40</b>
I. PATIENTS ET TISSUS.....	40
II. TISSUE MICROARRAY (TMA).....	42
II.1. Principe.....	42
II.2. Construction des blocs de TMA.....	42
III. IMMUNOHISTOCHIMIE (IHC).....	43
III.1. Principe.....	43
III.2. Procédure de la technique d'IHC.....	43
III.3. Anticorps utilisés.....	44
III.4. Evaluation des immunomarquages.....	44
IV. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.....	44
<b>RESULTATS.....</b>	<b>45</b>
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	45
II. EXPRESSION DE ERG DANS LES DIFFERENTS GROUPES DE PATIENTS CAUCASIENS.....	46
III. COMPARAISON DE L'EXPRESSION DE ERG DANS LES CCL ENTRE LES SOUS-GROUPES CAUCASIENS ET ANTILLAIS.....	48
IV. COMPARAISON DE L'EXPRESSION DE ERG ET DU RECEPTEUR AUX ANDROGENES (RA).....	49
V. CORRELATION AVEC LE PRONOSTIC.....	50
V.1. Sous-groupes appariés des CCL caucasiens.....	50
V.2. Groupe des CPRC.....	51
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>52</b>
I. PREVALENCE D'EXPRESSION DE ERG ET ASSOCIATION AVEC LE STADE DE PROGRESSION, LA DIFFERENCIATION (SCORE DE GLEASON) ET L'ETHNIE.....	53
II. RELATION RA – ERG.....	54
III. ERG : MARQUEUR PRONOSTIQUE ?.....	55
IV. COLLABORATEURS ET GENES CIBLES DE ERG.....	56
V. VOIES D'ACTIVATION ALTERNES.....	57
VI. UTILISATION POTENTIELLE DE L'IHC ANTI-ERG DANS LE CANCER DE PROSTATE.....	58
<b>ANNEXES.....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>59</b>

# ETAT DE LA QUESTION

## I. LA PROSTATE.

### I.1. Embryologie.

La prostate se développe à partir d'évaginations épithéliales prenant naissance à partir de l'urètre pelvien pendant le troisième mois de grossesse. Ce développement est sous la dépendance des androgènes. Dans la théorie de McNeal, trois bourgeons se détachent de l'urètre et vont être à l'origine des trois zones prostatiques : la zone périphérique, la zone centrale et la zone transitionnelle ou péri urétrale.

### I.2. Anatomie.

La prostate est une glande de l'appareil génital masculin. C'est un organe unique, médian, situé dans la région pelvienne. Elle pèse de 15 à 25 grammes chez l'adulte jeune et a environ la taille et la forme d'une châtaigne. Elle connaît deux phases de croissance : une à l'adolescence et l'autre après 60 ans.

La prostate se situe en avant du rectum et en dessous de la vessie. Elle entoure le col de la vessie et l'urètre prostatique qui devient l'urètre membraneux à l'apex de la prostate. Sur la face postérieure de l'urètre prostatique, à la jonction entre le tiers moyen et le tiers distal, se trouve le *veru montanum* où viennent s'insérer les canaux éjaculateurs.

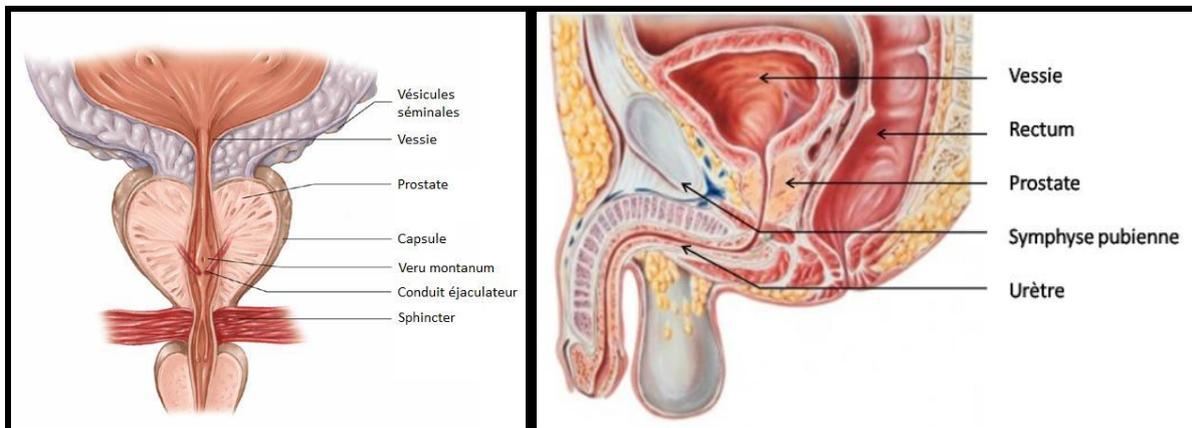


Figure 1 - Schémas anatomiques de la prostate

Rapports et orientation :

- La base, située au pôle supérieur, est convexe. Elle répond au col vésical en avant. Le versant postérieur présente une fente pénétrée par les déférents et les conduits des vésicules séminales.
- La face antérieure est légèrement convexe, située en arrière de la symphyse pubienne.
- La face postérieure, plane, est inclinée de haut en bas et d'avant en arrière. Elle est accolée au rectum par l'intermédiaire du septum recto vésical de Denonvilliers (compris entre le cul de sac de Douglas et le centre tendineux du périnée)
- Les faces latérales sont au contact des muscles élévateurs du rectum et de la prostate homologues.

- L'apex est situé au pôle inférieur, discrètement pointu, venant en rapport avec le sphincter de l'urètre et le diaphragme urogénital.

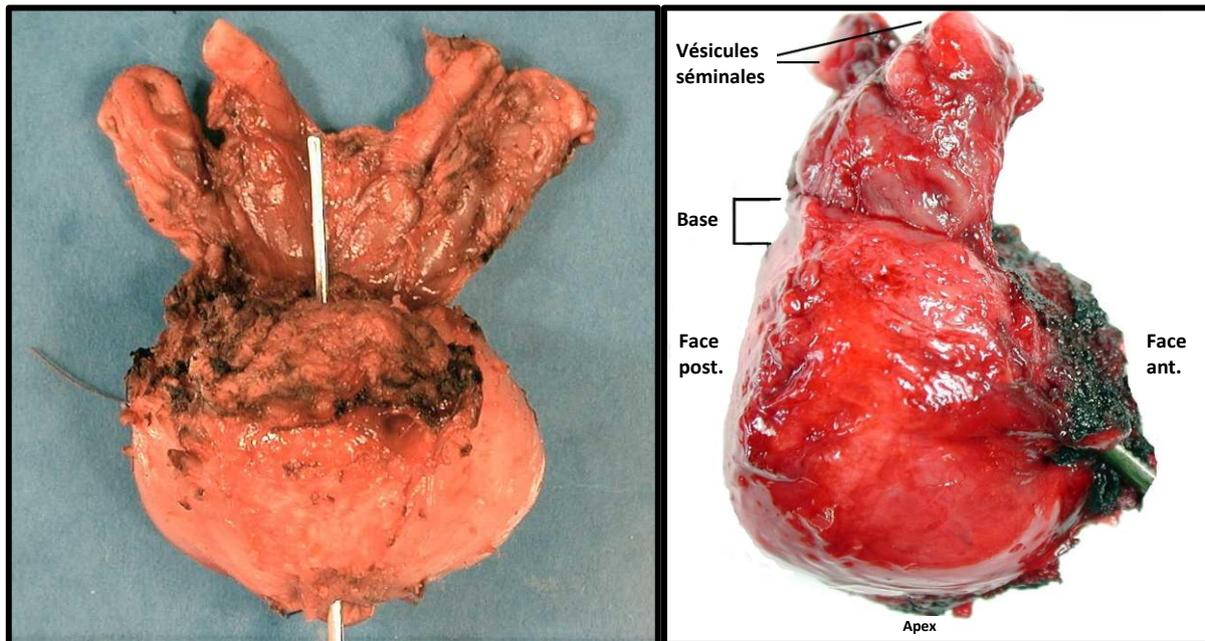


Figure 2 - Pièce de prostatectomie radicale vue de face (gauche) et de profil (droite)

En 1981, McNeal établit le modèle actuellement accepté des quatre zones constituant la prostate<sup>1</sup> :

- La zone centrale située autour des canaux éjaculateurs.
- La zone de transition composée de deux lobes situés latéralement par rapport à la partie proximale de l'urètre prostatique. Elle est à l'origine du développement de l'hyperplasie bénigne de prostate (ou adénome de prostate) et de 20% des cancers.
- La zone périphérique constitue la majorité de la prostate (70%). Elle est située à la partie postérieure de la prostate et constitue l'ensemble de l'apex. Elle est à l'origine de la majorité des cancers.
- La zone fibromusculaire antérieure, dépourvue de glandes, en continuité avec les fibres du col vésical et du sphincter strié de l'urètre.

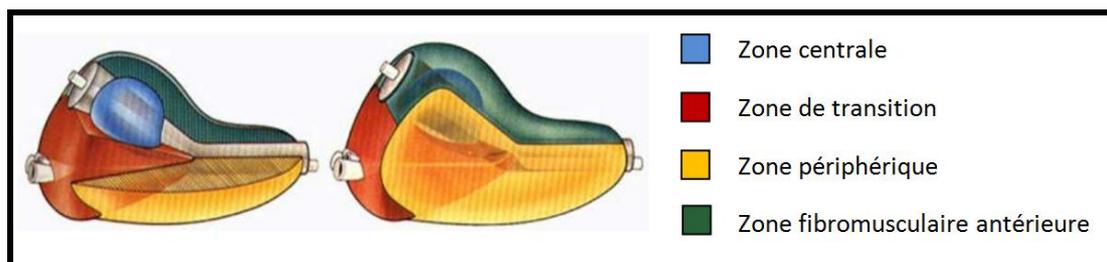


Figure 3 - Conception zonale de McNeal

Latéralement, on retrouve les bandelettes neuro-vasculaires (BNV) dans lesquelles transitent de nombreux vaisseaux et nerfs sympathiques ou parasympathiques formant distalement le nerf caverneux, impliqué dans l'érection.

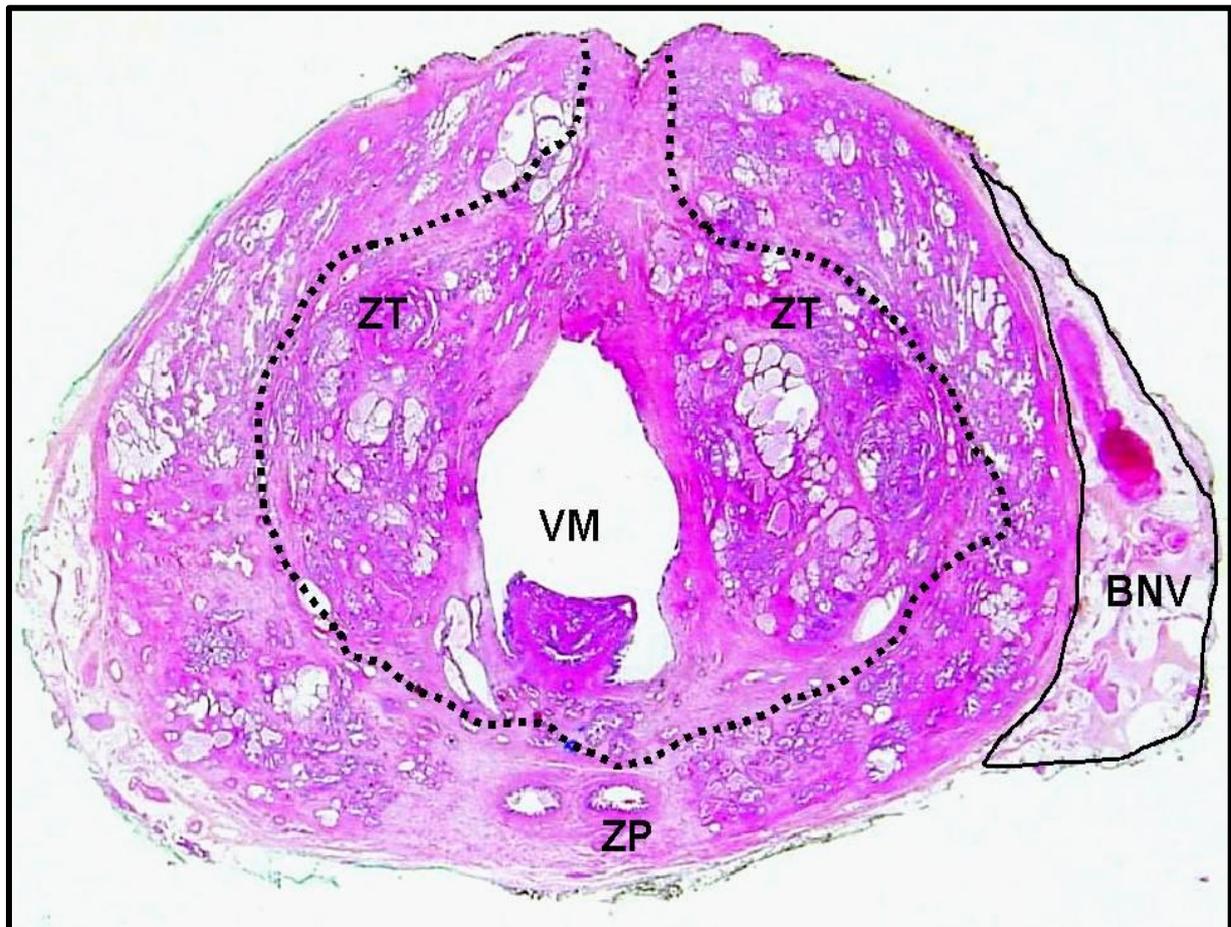


Figure 4 - Grande coupe montée d'une prostate

ZT = zone de transition, ZP = zone périphérique, VM = *veru montanum*,  
BNV = bandelette neurovasculaire

### I.3. Fonctions.

Ses principales fonctions sont la sécrétion (10 à 30%) et surtout le stockage du liquide séminal. Par ses caractéristiques contractiles, la prostate participe aussi à l'expulsion du sperme lors de l'éjaculation.

Le fonctionnement de la prostate est sous l'influence des androgènes et principalement la testostérone<sup>2</sup>. Il en est de même pour la croissance, le développement et le maintien des fonctions de la prostate. Ainsi, la castration de l'homme adulte conduit à l'atrophie prostatique.

La testostérone est principalement synthétisée dans le testicule par les cellules de Leydig, sous contrôle de la LH hypophysaire. Dans la cellule prostatique, la testostérone est métabolisée en dihydrotestostérone par une enzyme spécifique : la 5 alpha-réductase. La dihydrotestostérone est l'androgène intracellulaire le plus efficace.

Sous l'influence de ces androgènes, les cellules prostatiques sécrètent un antigène prostatique spécifique (ou PSA : *prostatic specific antigen*) qui, ajouté au sperme, permet de liquéfier le fluide gélatineux après l'éjaculation. Une petite partie de ce PSA se retrouve dans le sang. Les cellules adénocarcinomeuses de la prostate produisent plus de PSA que les cellules normales.

Enfin, la prostate joue également un rôle dans le contrôle du flux urinaire par l'intermédiaire des fibres musculaires intra prostatiques qui, par leur contraction, permettent de ralentir l'écoulement de l'urine.

Les vésicules séminales sécrètent la majorité du liquide séminal. La couche musculaire entourant les glandes séminales se contracte au cours de l'éjaculation, permettant la propulsion des sécrétions dans l'urètre.

#### I.4. Histologie.

La prostate est constituée de glandes tubulo-acineuses ramifiées, enchâssées dans un tissu conjonctif fibromusculaire. Ces glandes déversent leur matériel de sécrétion dans l'urètre prostatique par l'intermédiaire de canaux.

L'épithélium des glandes est constitué d'une double couche de cellules :

- Une assise luminale de cellules sécrétoires cylindriques hautes avec un noyau basal. Elles sont responsables de la sécrétion du PSA sous dépendance hormonale car elles possèdent le récepteur aux androgènes (RA).
- Une assise externe de cellules basales cubique ou aplaties, de nature épithéliale et non myoépithéliale (pas d'activité contractile). Elles sont parfois difficilement visibles sur les colorations standards. La plupart ne possèdent pas de RA, mais elles expriment d'autres marqueurs spécifiques, comme les cytokératines de haut poids moléculaire ou la P63, qui permettent de mieux les identifier en immunohistochimie. Elles auraient un rôle de cellules de réserve.

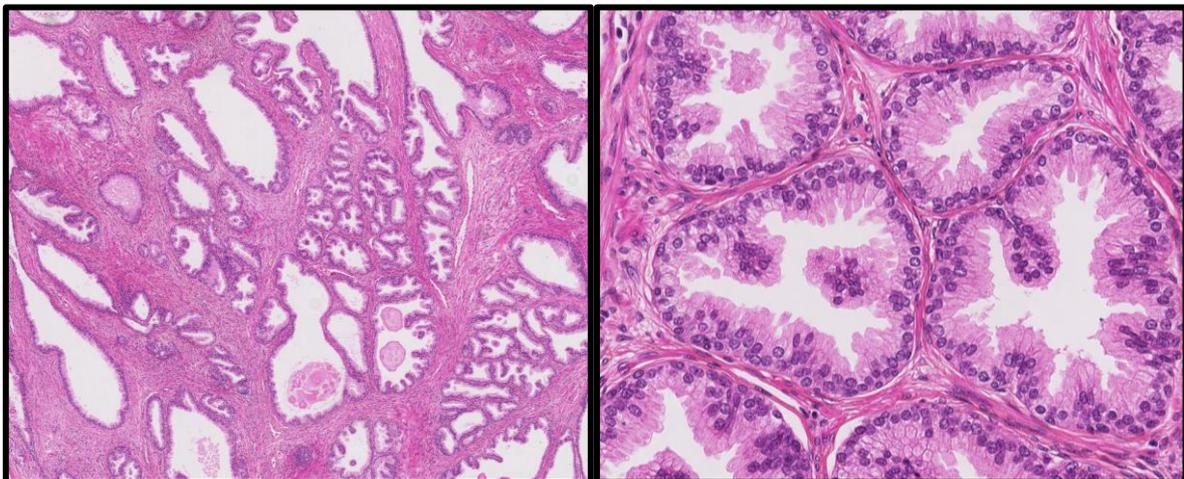


Figure 5 - Histologie normale du tissu prostatique à faible (gauche) et plus fort grossissement (droite)

On note aussi la présence de rares cellules neuroendocrines (moins de 1%) exprimant par exemple la chromogranine A mais pas le RA.

Le tissu conjonctif est constitué de fibroblastes, de cellules musculaires lisses, de matrice extra cellulaire, de filets nerveux et de vaisseaux lymphatiques ou sanguins.

Il n'existe pas de véritable capsule périphérique. La prostate est limitée par une zone de condensation des fibres musculaires lisses qui n'est pas individualisable au niveau du col ou des zones antérolatérales de l'apex.

Les vésicules séminales sont constituées de tubes glandulaires fortement contournés, mesurant de 15 à 20 cm de long. Ces tubes sont entourés par une épaisse paroi musculaire et la lumière est bordée par une assise de cellules épithéliales sécrétoires cylindriques hautes, pseudo stratifiées, parfois ponctuées de pigment lipofuscinique.

## **II. LE CANCER DE PROSTATE.**

### **II.1. Epidémiologie.**

#### **II.1.1. Incidence.**

L'incidence du cancer prostatique est en constante augmentation. Elle a été multipliée par 3.5 entre 1990 et 2013. Durant la même période, la mortalité est restée relativement stable, avec même une légère diminution.

Cette incidence est évaluée à 71000 cas en France en 2011, ce qui en fait le cancer le plus fréquent chez l'homme. La mortalité, évaluée à 8700 décès, place le cancer de prostate au troisième rang de mortalité par cancer chez l'homme (après le cancer du poumon et le cancer colorectal)<sup>3</sup>.

L'augmentation d'incidence des cancers à des stades localisés s'explique par l'utilisation plus courante de tests diagnostiques (dosage sanguin du PSA et biopsies écho guidées) et du vieillissement de la population.

#### **II.1.2. Facteurs de risque.**

##### ***II.1.2.1. Age.***

Le cancer de prostate est rare avant 50 ans (0,1% des patients) et l'incidence augmente avec l'âge<sup>4</sup>. La moyenne d'âge au diagnostic est de 72 ans avec environ 85% des patients diagnostiqués ayant plus de 65 ans.

##### ***II.1.2.2. Origine ethnique et géographique.***

L'incidence du cancer de prostate varie entre les différents groupes de population et leur origine géographique.

Les hommes de race noire ont un risque plus élevé que les sujets de race blanche, alors qu'au contraire, les asiatiques ont le risque le plus faible. L'incidence annuelle pour des

hommes d'environ 70 ans pour 100000 habitants est de 1600 pour les afro-américains, 1000 pour les blancs et 700 pour les américains d'origine asiatique.

### ***II.1.2.3. Antécédents familiaux et formes héréditaires.***

Il existe des formes héréditaires qui représentent 5% des cancers prostatiques. Elles se définissent par au moins 3 cas chez les apparentés du premier degré ou 2 cas avant 55 ans<sup>5</sup>.

On retrouve aussi des formes familiales qui représentent de 15 à 20% des cancers prostatiques. Elles se définissent par au moins 2 cas chez les apparentés du premier degré.

La majorité des cancers de prostate sont donc sporadiques.

Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont associées à une augmentation du risque de développer un cancer de prostate, qui est généralement de plus mauvais pronostic<sup>6</sup>.

### ***II.1.2.4. L'alimentation<sup>7</sup>.***

Une consommation élevée de graisse est un facteur de risque de développer un cancer de prostate avec un risque relatif évalué de 1,6 à 3,6. L'hypothèse évoquée est une interférence des graisses dans le métabolisme des androgènes.

A l'opposé, certaines molécules, par leur activité anti oxydante, pourraient protéger de la survenue de cancer prostatique. C'est le cas des lycopènes<sup>8</sup> (contenus dans les tomates), du sélénium et de la vitamine E.

### ***II.1.2.5. Les hormones.***

Les androgènes entraînent la prolifération et la différenciation des cellules prostatiques, et inhibent la mort cellulaire. Ils agissent par le biais du RA qui active l'expression de gènes cibles.

Cependant, une étude internationale ne retrouve pas d'association entre la concentration sérique des hormones sexuelles et le risque de cancer de prostate<sup>9</sup>.

### ***II.1.2.6. Susceptibilité liée aux polymorphismes génétiques.***

Le polymorphisme génétique se définit comme l'existence d'allèles de séquences différentes pour un même gène, parfois associées à des variations d'expression et de fonction génique. Certains polymorphismes génétiques sont liés à une augmentation du risque de cancer de la prostate ou à une progression plus rapide<sup>10</sup>. Ces gènes concernent avant tout des gènes impliqués dans le métabolisme des stéroïdes, l'inflammation et la méthylation de l'ADN.

## **II.2. Diagnostic.**

L'Association Française d'Urologie recommande un dépistage annuel du cancer de prostate par toucher rectal et dosage du PSA entre 50 et 75 ans, et dès 45 ans s'il existe un risque familial (au moins 2 parents proches) ou ethnique (origine africaine ou antillaise), si l'espérance de vie est supérieure à 10 ans<sup>11</sup>.

### II.2.1. Le toucher rectal.

Il permet d'apprécier le volume de la prostate, sa consistance et la régularité de ses limites. La majorité des cancers se développant au dépend de la zone périphérique postérieure, ils sont accessibles à la palpation.

Les anomalies au toucher rectal ne sont cependant pas spécifiques du cancer de prostate. En effet, une augmentation du volume prostatique peut se voir dans les prostatites et l'hyperplasie bénigne de prostate.

La sensibilité et la spécificité du toucher rectal pour la détection des cancers prostatiques sont respectivement estimées à 59 % et 94 %<sup>12</sup>.

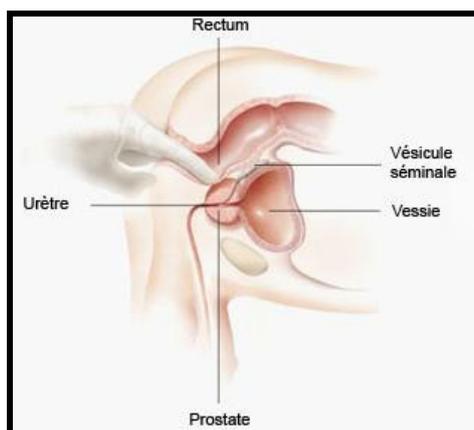


Figure 6 - Schéma d'un toucher rectal

### II.2.2. Le dosage sanguin du PSA.

Le PSA est un marqueur tumoral du cancer de prostate. Le dosage du taux de PSA total sanguin est actuellement le test de référence pour le dépistage et les indications de biopsies prostatiques. L'intérêt de ce dépistage est cependant remis en cause par des méta analyses qui ne retrouvent pas d'amélioration significative de la mortalité spécifique du cancer de prostate<sup>13</sup>.

Le PSA est une glycoprotéine sécrétée par les cellules épithéliales luminales de la prostate. Il est normalement sécrété en concentration importante dans le liquide séminal et l'élévation du taux sérique témoigne d'une modification de l'architecture prostatique (perte de la barrière entre la lumière des glandes prostatiques et les capillaires).

Le seuil de normalité du taux de PSA varie selon le test utilisé. La norme la plus communément indiquée par les laboratoires est inférieure à 4 ng/ml. Ce seuil de 4 ng/ml permet d'avoir une sensibilité de détection de 21% pour l'ensemble des cancers, et 51% pour les cancers de haut grade (score de Gleason  $\geq 8$ )<sup>14</sup>.

Plus le taux de PSA est élevé, plus le risque de cancer est grand. Cependant, l'élévation de la valeur du PSA total n'est pas spécifique du cancer. Une élévation est possible en cas d'infection prostatique, d'hypertrophie bénigne de prostate ou d'examen endorectal récent.

Deux autres notions permettent donc d'évaluer le risque de cancer et les indications de biopsies prostatiques.

### ***II.2.2.1. Le rapport PSA libre / PSA total.***

Le PSA présent dans le sang circule en grande partie lié à des protéines. Le PSA libre (non lié à des protéines) est diminué en cas de cancer de la prostate.

Lorsque le taux de PSA est compris entre 4 et 10 ng/ml, le rapport PSA libre/ PSA total permet d'être plus discriminant. En effet, avec un taux de PSA entre 4 et 10 ng/ml et un toucher rectal normal, la probabilité de retrouver un cancer sur les biopsies prostatiques est de 56% si le rapport PSA libre/ PSA total est inférieur à 10% contre seulement 8% s'il est supérieur à 25%<sup>15</sup>.

### ***II.2.2.2. La cinétique d'évolution du taux de PSA.***

Une augmentation du PSA de 0,75 ng/ml par an<sup>16</sup> fait discuter la réalisation de biopsies, même si le dernier taux est en dessous de 4 ng/ml.

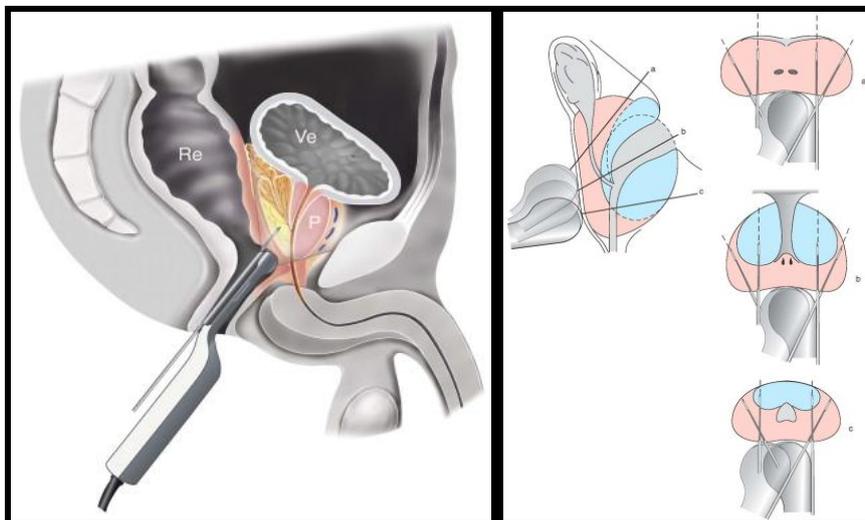
Certains auteurs considèrent le temps de doublement de la valeur du PSA plus informatif<sup>17</sup>.

### **II.2.3. Les biopsies prostatiques.**

Les biopsies prostatiques sont nécessaires pour établir un diagnostic de certitude. Elles permettent également de préciser les éléments histopronostiques utiles à la prise en charge du patient.

Elles sont réalisées par voie transrectale, guidées par l'échographie endorectale, en utilisant une aiguille fine (18G) permettant de récupérer des carottes biopsiques.

Le nombre de biopsies par examen est variable, généralement entre 10 et 12, permettant une cartographie précise de la glande prostatique (latéralité et base, apex et zone moyenne). Les prélèvements sont ensuite adressés dans les pots séparés pour analyse anatomopathologique.



**Figure 7 - Schéma à 12 biopsies prostatiques par voie transrectale ([www.urofrance.org](http://www.urofrance.org))**

Le compte rendu anatomo-pathologique est standardisé, avec un certain nombre d'items indispensables devant apparaître et guidant la décision thérapeutique (cf. Annexe 1).

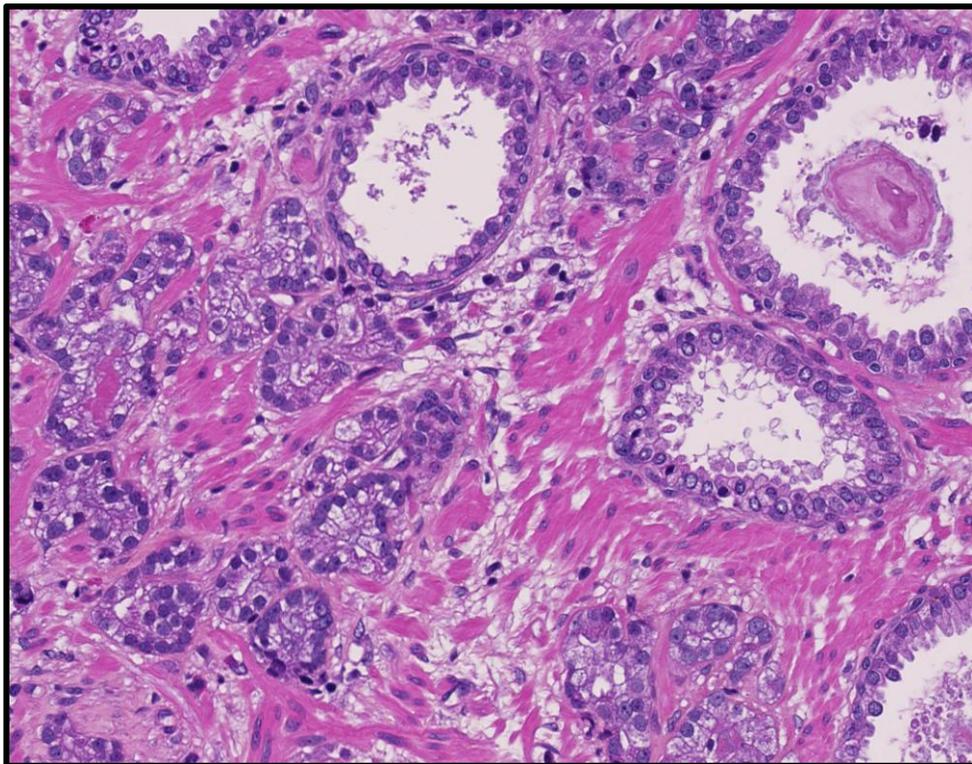
### II.3. Histopathologie.

#### II.3.1. Critères diagnostiques.

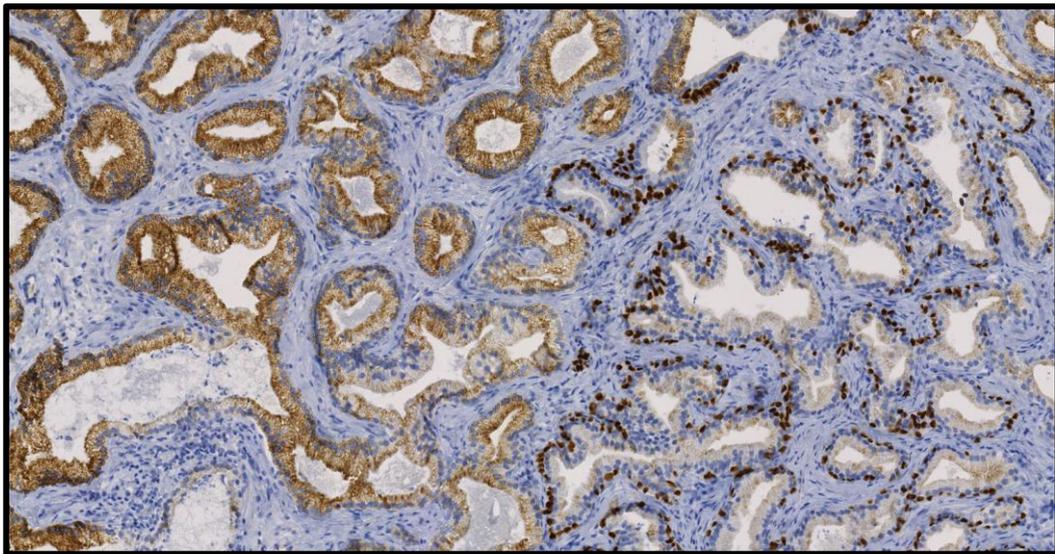
Plus de 90% des cancers prostatiques sont des adénocarcinomes acineux et se développent à partir des cellules luminales sécrétoires des glandes prostatiques. Cependant, ces adénocarcinomes forment un spectre de lésions allant de formes très bien différenciées où les glandes tumorales ressemblent fortement aux glandes normales, à des formes très peu différenciées ne présentant ni l'architecture ni les fonctions sécrétoires habituelles.

Le diagnostic d'adénocarcinome repose sur des critères architecturaux et cytologiques :

- Critères architecturaux :
  - Aspect infiltrant de la lésion à faible grossissement.
  - Glandes de plus petite taille, aux contours irréguliers.
  - Perte de la couche des cellules basales (mieux visualisée à l'aide de techniques immunohistochimiques).
- Critères cytologiques :
  - Noyaux augmentés de volume.
  - Nucléole proéminent.
  - Cytoplasme plus basophile.



**Figure 8 - Adénocarcinome de prostate avec présence de glandes non tumorales à droite, de plus grande taille, avec une double assise cellulaire ; et des glandes tumorales de petite taille à gauche avec une seule assise de cellules nucléolées**



**Figure 9 - Etude IHC par Pincocktail (P63 + P504S) sur un adénocarcinome de prostate : présence de glandes tumorales à gauche exprimant de façon cytoplasmique la P504S, sans cellules basales ; et glandes non tumorales à droite sans expression de la P504S et avec expression nucléaire de la P63 au niveau des cellules basales**

D'autres signes orientent vers le diagnostic d'adénocarcinome de prostate : la présence d'engainements péri nerveux, des micronodules collagène ou la présence de mucines dans les lumières glandulaires.

Le diagnostic différentiel peut être parfois difficile avec des lésions bénignes comme l'hyperplasie post atrophique ou l'adénose sclérosante.

### **II.3.2. Formes particulières.**

D'autres formes de cancer<sup>18</sup> peuvent se retrouver au niveau de la prostate et peuvent nécessiter une prise en charge particulière :

#### ***II.3.2.1. L'adénocarcinome ductal.***

Il est développé à partir des canaux prostatiques péri urétraux et bourgeonnant à l'intérieur du canal urétral. Il se caractérise sur le plan histologique par des cellules cylindriques hautes aux noyaux parfois pseudo stratifiés.

#### ***II.3.2.2. Les autres carcinomes.***

Les carcinomes neuroendocrines sont rares et se rencontrent le plus souvent sous la forme de contingent minoritaire dans des adénocarcinomes classiques.

Les carcinomes urothéliaux primitifs qui représentent moins de 3% des cancers prostatiques.

Des carcinomes épidermoïdes et des carcinomes basaloïdes.

#### ***II.3.2.3. Les tumeurs non épithéliales.***

Elles sont rares et représentées par les sarcomes et les lymphomes prostatiques primitifs.

#### **II.3.2.4. Les tumeurs secondaires.**

Elles correspondent à des envahissements par contiguïté ou à des métastases et sont exceptionnelles.

### **II.3.3. Facteurs histopronostiques.**

#### **II.3.3.1. Score de Gleason.**

Il s'agit du système de classification le plus communément utilisé pour déterminer le degré de différenciation des adénocarcinomes prostatiques.

Il a été créé par M. Gleason en 1966. Il est basé sur la modification d'architecture des glandes prostatiques à faible grossissement et définit 5 grades, allant du grade 1, le mieux différencié, au grade 5, le moins différencié.

Le score de Gleason correspond à l'addition de 2 grades :

- Sur des biopsies prostatiques : on ajoute le grade le plus représenté et le grade le plus élevé.
- Sur une pièce de prostatectomie : on ajoute les 2 grades les plus représentés.

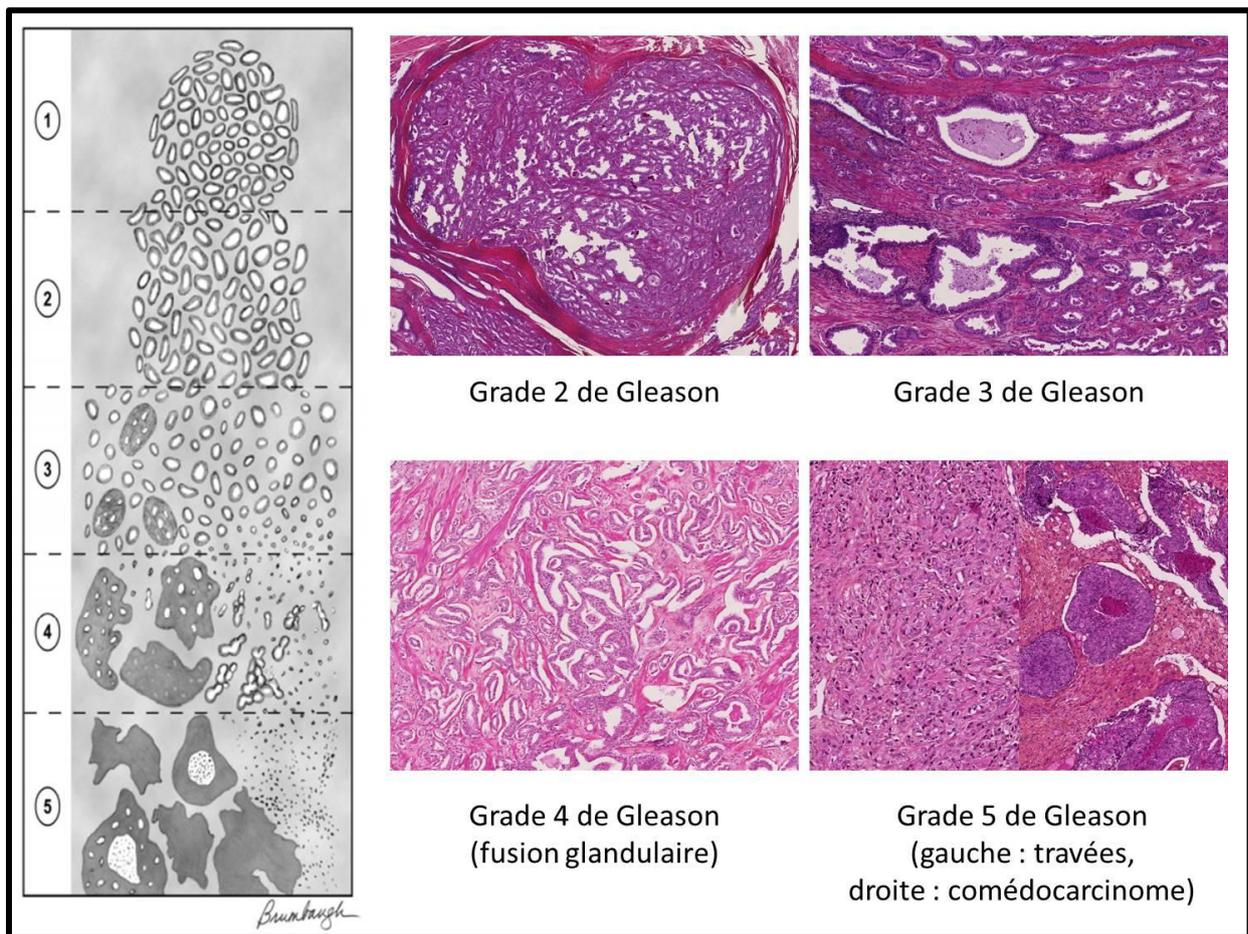
Si un seul grade est observé, on le double.

La dernière mise à jour date de 2005 avec des recommandations de l'ISUP (International Society of Urological Pathology)<sup>19</sup> afin notamment de s'adapter aux nouvelles pratiques (dépistage par PSA) et à l'amélioration des techniques (apparition de l'immunohistochimie).

Le score de Gleason est un puissant élément pronostique des adénocarcinomes prostatiques. Il est notamment corrélé au stade d'extension tumoral.

**Tableau 1 - Système de classification de Gleason modifié en 2005 par l'ISUP**

Grade de Gleason	Description
Grade 1	Nodule bien limité constitué de glandes proches mais séparées, uniformes, rondes ou ovales, de taille moyenne.
Grade 2	Nodule assez bien limité avec une infiltration minime en périphérie, constitué de glandes arrangées moins régulièrement et moins uniformes que le grade 1.
Grade 3	Glandes de taille et de forme variables, généralement plus petites que les grades 1-2, s'infiltrant entre les glandes non tumorales.
Grade 4	Foyer infiltrant caractérisé par des fusions glandulaires réalisant des massifs cribriiformes aux contours parfois irréguliers. On retrouve aussi dans ce grade des glandes mal limitées avec une lumière pauvrement formée, et les aspects gloméruloïdes.
Grade 5	Tumeur sans différenciation glandulaire avec des architectures massives, en travées ou sous forme de cellules isolées. S'y ajoutent les aspects de comédocarcinome avec nécrose centrale.



**Figure 10 - Illustration de la classification de Gleason**

### ***II.3.3.2. Le stade d'extension tumorale.***

Il correspond au T de la classification TNM. Il faut différencier le stade clinique (cT) du stade pathologique (pT). Ce dernier étant plus précis mais ne peut être déterminé que sur pièce de prostatectomie. La dernière version de la classification TNM sortie en 2009<sup>20</sup> est la suivante :

T Tumeur primitive

- T0 : tumeur primitive non retrouvée
- T1 : tumeur ni palpable au toucher rectal (TR) ni visible en imagerie
  - T1a : tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué
  - T1b : tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué
  - T1c : tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du taux des PSA
- T2 : tumeur limitée à la prostate
  - T2a : tumeur limitée à un demi-lobe ou moins
  - T2b : tumeur unilatérale avec atteinte de plus d'un demi-lobe, mais pas des deux lobes
  - T2c : tumeur bilatérale

- T3 : extension extra-prostatique
  - T3a : extension extra-prostatique uni ou bilatérale incluant le col vésical
  - T3b : envahissement des vésicules séminales uni ou bilatéral
- T4 : envahissement d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou paroi pelvienne)

#### N Ganglions régionaux

- Nx : ganglions régionaux non évalués
- N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1 : atteinte ganglionnaire régionale
  - N1 mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

#### M Métastases à distance

- Mx : métastases à distance non évaluées
- M0 : absence de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
  - M1a : atteinte des ganglions non régionaux
  - M1b : atteinte osseuse
  - M1c : autres sites

#### R Reliquat tumoral postopératoire

- Rx : présence de résidu tumoral non évaluée
- R0 : absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- R1 : reliquat tumoral microscopique (focal ou étendu)
- R2 : reliquat tumoral macroscopique

#### **II.3.3.3. Les engainements péri nerveux.**

Pour certains auteurs, la présence d'engainements péri nerveux sur des biopsies prostatiques est un facteur prédictif d'extension extra prostatique<sup>21</sup>.

#### **II.4. La classification de d'Amico.**

Il s'agit de groupes de risque permettant d'évaluer le risque de progression après traitement curatif. Elle comporte trois niveaux :

- **Risque faible** : PSA < 10 ng/ml **ET** Score de Gleason ≤ 6 **ET** stade clinique T1c ou T2a.
- **Risque intermédiaire** : PSA entre 10 et 20 ng/ml **OU** score de Gleason = 7 **OU** stade clinique T2b.
- **Risque élevé** : PSA > 20 ng/ml **OU** score de Gleason > 7 **OU** stade clinique ≥ T2c.

#### **II.5. Prise en charge.**

##### **II.5.1. Histoire naturelle du cancer prostatique.**

On distingue schématiquement 4 phases évolutives :

- Développement de lésions pré néoplasiques de type PIN (néoplasie intraépithéliale prostatique).
- La tumeur développe un caractère infiltrant au sein du stroma prostatique avec disparition de l'assise basale épithéliale. Elle reste d'abord localisée à la prostate puis dépasse la capsule et infiltre le tissu adipeux péri prostatique.
- Stade métastatique avec comme sites métastatiques préférentiels les ganglions lymphatiques et le tissu osseux.
- Phase de cancer de prostate résistant à la castration (CPRC). La plupart des cancers répondent initialement mais développent une résistance au traitement hormonal avec une maladie évolutive dans les 18 mois à 3 ans.

L'attitude thérapeutique dépend en partie du stade évolutif du cancer au moment du diagnostic. Il existe une fenêtre de curabilité correspondant à une phase où le cancer est cliniquement localisé. Passé cette phase, les traitements à visée curatrice ne sont plus indiqués, n'étant plus d'aucune utilité pour le patient.

### **II.5.2. Traitement du cancer de prostate.**

Plusieurs options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement des cancers de prostate<sup>11</sup>.

#### ***II.5.2.1. La surveillance active.***

L'objectif est de ne pas traiter immédiatement un cancer prostatique cliniquement localisé avec un faible risque de progression, chez des patients demandeurs, ayant une espérance de vie de plus de 10 ans. Le moment du traitement est juste déplacé, en restant dans la fenêtre de curabilité.

Les critères d'inclusion pour une surveillance active dans les protocoles français sont :

- Groupe de faible risque de d'Amico (PSA<10 ng/ml et Gleason<7 et stade clinique T1c ou T2a)
- Maximum deux biopsies contenant du cancer sur une série d'au moins 10 biopsies.
- Une longueur tumorale de 3 mm maximum.

Les critères de surveillance sont ensuite : un dosage du PSA tous les 3 à 6 mois, un toucher rectal tous les 6 à 12 mois et des biopsies de contrôle entre 6 et 18 mois.

#### ***II.5.2.2. La prostatectomie totale.***

C'est l'un des traitements de référence à visée curatrice dans les cancers de prostate à un stade localisé.

Il existe différentes voies d'abord (rétro pubienne, périnéale, laparoscopique trans-péritonéale ou extra-péritonéale) qui n'ont pas montré leur supériorité les unes par rapport aux autres sur le plan carcinologique ou fonctionnel.

En cas de patient avec un risque intermédiaire ou élevé, elle doit être associée à un curage ganglionnaire étendu (ilio-obturateur bilatéral et iliaque interne et externe bilatéral).

Les complications comprennent l'incontinence urinaire, les dysfonctions érectiles et les sténoses de l'anastomose vésico-urétrale.

Le suivi est clinique et biologique, avec des dosages réguliers du PSA. La récurrence biologique est définie par une élévation du PSA > 0,2 ng/ml alors que le PSA était initialement indétectable ou < 0,1 ng/ml.

### ***II.5.2.3. La radiothérapie externe.***

La radiothérapie externe est la deuxième option pour un traitement curatif des cancers de prostate.

Les doses délivrées sur la loge prostatique sont généralement comprises entre 74 et 80 Gy et les améliorations techniques récentes (radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou en modulation d'intensité) permettent d'augmenter la dose délivrée sur la tumeur, sans augmentation significative de la toxicité sur les organes critiques (rectum et vessie).

La radiothérapie peut aussi être utilisée en traitement adjuvant après prostatectomie totale, avec une amélioration de la survie sans progression clinique ou biologique.

Les complications sont essentiellement les cystites ou rectites radiques.

La surveillance est biologique avec un PSA qui doit être inférieur à la valeur nadir + 2 ng/ml (critères de Phoenix).

### ***II.5.2.4. La curiethérapie interstitielle.***

Elle consiste à la mise en place, dans la prostate, d'éléments radioactifs par voie trans-périnéale, sous contrôle endoscopique endorectal. Il s'agit d'implantation permanente de grains d'iode ou d'une curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par iridium<sup>192</sup>. Elle est réservée aux tumeurs localisées et son principal avantage réside dans la meilleure préservation de la fonction érectile.

Comme pour la radiothérapie externe, la surveillance est biologique avec un PSA qui doit être inférieur à la valeur nadir + 2 ng/ml.

### ***II.5.2.5. Les ultra-sons focalisés à haute densité (HIFU).***

Suite à une résection trans-urétrale de prostate afin de diminuer le risque de rétention urinaire, le traitement est appliqué par voie transrectale, sous contrôle échographique. Les critères d'éligibilité selon l'AFU (Association Française d'Urologie) sont :

- Age > 70 ans et espérance de vie > 7 ans.
- Tumeur T1-T2 N0 M0.
- Score de Gleason 7 = 3+4.
- Volume tumoral limité (moins de 4 zones prostatiques positives sur 6)
- PSA < 15 ng/ml.

- Volume prostatique < 50 cc.

#### ***II.5.2.6. La cryothérapie.***

Le recul est actuellement insuffisant pour juger du bénéfice de la technique à long terme. Elle est principalement indiquée pour des tumeurs de faible risque, voire de risque intermédiaire, avec des prostates de moins de 40 cc.

#### ***II.5.2.7. La suppression androgénique.***

C'est le traitement de première ligne dans le cancer de prostate métastatique. Il s'agit d'un traitement à visée palliative.

Les deux grandes modalités sont la castration chirurgicale par orchidectomie bilatérale ou pulpectomie sous-albuginéeale, et la castration médicamenteuse.

Différentes molécules sont disponibles sur le marché :

- Les agonistes de la LHRH.
- Les antagonistes de la LHRH.
- Les anti-androgènes stéroïdiens.
- Les anti-androgènes non stéroïdiens.
- Les œstrogènes.

Les patients développent généralement une résistance à la castration entre 18 mois et 3 ans après le début du traitement. Les options thérapeutiques sont alors une interruption temporaire de la castration chimique (syndrome de retrait), ou une chimiothérapie.

La surveillance est biologique avec un dosage de la testostérone en cas de suspicion d'inefficacité du traitement et un dosage du PSA qui permet de séparer les patients en 3 groupes pronostiques : favorable si le PSA < 0,2 ng/ml, intermédiaire si le PSA est entre 0,2 et 0,4 ng/ml et défavorable si le PSA > 0,4 ng/ml.

#### ***II.5.2.8. La chimiothérapie et les nouvelles thérapeutiques.***

La chimiothérapie est indiquée dans les cancers de prostate métastatiques résistants à la castration. Les chimiothérapies principalement utilisées sont le docétaxel et la mitoxantrone. Les bisphosphonates peuvent aussi se discuter en cas de métastase osseuse.

De nouvelles hormonothérapies par inhibition de synthèse des androgènes (abiratérone) ou blocage d'activation du RA (enzalutamide ou MDV3100) sont maintenant disponibles pour les cancers en échappement thérapeutique sous suppression androgénique « classique »<sup>22</sup>.

### **II.6. La pièce de prostatectomie radicale.**

#### **II.6.1. Examen macroscopique.**

Le dépistage par dosage du PSA permet de diagnostiquer les tumeurs à des stades plus précoces. Les volumineuses tumeurs sont donc de plus en plus rares.

Les tumeurs sont souvent difficiles à mettre en évidence sur les tranches de section des prostatectomies radicales. Elles sont localisées généralement dans la zone périphérique, sont fermes à la palpation et de teinte grisâtre.

### **II.6.2. Technique de prélèvement.**

La technique de prélèvement pour les pièces de prostatectomie est standardisée selon la technique de Stanford (Mc Neal modifiée). La prostate est incluse en totalité en utilisant des cassettes standards voire des grandes cassettes.

Les différentes étapes de cet examen macroscopique sont :

- Orientation de la pièce.
- Enlever tout fil et clip pour éviter des arrachements tissulaires qui pourraient entraîner de fausses marges positives.
- Optionnel : réalisation d'un prélèvement à l'état frais pour conservation en tumorothèque.
- Encrage de la pièce en totalité.
- Mesure et pesée de la prostate (hauteur, diamètres transverse et antéropostérieur, vésicules séminales, poids sans les vésicules séminales).
- Fixation formolée (formol tamponné à 10%) pendant 24 à 60 heures suivant le volume de la pièce.
- Coupes macroscopiques avec inclusion en totalité de la prostate.

### **II.6.3. Compte rendu standardisé.**

Comme pour les biopsies, il existe une fiche de compte rendu standardisé éditée pour les pièces de prostatectomies radicales (cf. Annexe 2). Le compte rendu doit au minimum comporter les items suivant :

#### ***II.6.3.1. Le score de Gleason.***

Il est calculé, pour chaque nodule tumoral, en additionnant les 2 grades les plus représentés. Si un seul grade est présent, on le double.

Il est aussi recommandé de préciser l'existence un contingent tertiaire minoritaire s'il est de haut grade (4 ou 5).

#### ***II.6.3.2. Le stade pathologique pTNM.***

Cette classification pathologique (cf. II.6.3.2. Le stade pathologique pTNM.) est importante à distinguer de la classification clinique après examens clinique et complémentaire qui sous-estiment le stade dans 30 à 50% des cas.

#### ***II.6.3.3. Les marges de résection chirurgicales.***

Les limites d'exérèse positives sont définies par la présence de glandes tumorales directement au contact de l'encre de Chine sur la pièce de prostatectomie. Elles peuvent

s'expliquer par une résection chirurgicale intra prostatique ou bien une extension extra prostatique de la tumeur atteignant les limites de résection chirurgicales.

Les exérèses larges sont limitées par la localisation pelvienne de la prostate. De plus, les cancers étant diagnostiqués chez des patients de plus en plus jeunes, la conservation du tissu péri prostatique contenant les bandelettes neuro-vasculaires (impliquées dans l'érection) est de plus en plus répandue.

L'incidence des marges d'exérèse positives après prostatectomie radicale est évaluée entre 11 et 38% dans des séries récentes<sup>23</sup>. Des marges positives sont associées avec un risque de récurrence biologique plus important, cependant, plus de 2/3 des patients avec des marges positives ne récidiveront pas. Il semblerait que des marges positives multifocales aient un pronostic plus péjoratif que des marges positives uniques.

#### **II.6.4. Les facteurs prédictifs de récurrence.**

Ils comprennent notamment le PSA préopératoire, le score de Gleason sur pièce de prostatectomie et le statut des marges d'exérèse. Ces données sont ensuite compilées pour établir des algorithmes pronostiques post-opératoires comme le nomogramme de Kattan<sup>24,25</sup>.

### **III. GENES DE FUSION : GENESE ET PROGRESSION DES CANCERS DE PROSTATE.**

#### **III.1. Généralités.**

L'un des axes importants des recherches en oncologie est l'identification de gènes impliqués dans le développement des cancers.

En 2005, l'équipe de Tomlins<sup>26</sup> retrouve, dans les cancers de prostate, des réarrangements récurrents de gènes entraînant leur fusion. Depuis, de nombreux partenaires de fusions ont été décrits. Ils sont regroupés dans la Figure 11.

## Typologie des gènes de fusion

Gène fusionné, régulé ou non par les androgènes (5'untranslated of gene)	Régulation par les androgènes	Oncogène (famille ETS) fusionné au gène régulé ou non par les androgènes	Prévalence	Classification du réarrangement caractérisant le gène de fusion	
TMPRSS2	Activation	ERG	50%	Type 1	
		ETV1	5-10%		
		ETV4	<5%		
		ETV5	<5%		
SLC45A3			ETV1	<5%	Type 2
		ETV5	<5%		
HERV-K			ETV1	<5%	
FLJ35294			ETV1	<5%	
KLK2			ETV4	<5%	
CANT1			ETV4	<5%	
C150RF21	Réprimé	ETV1	<5%	Type 3	
HNRPA2B1	Indifférent	ETV1	<5%	Type 4	
DDX5		ETV4	<5%		
Réarrangements atypiques activés par les androgènes impliquant un oncogène de la famille des ETS			ND	Type 5	

Figure 11 - Typologie des gènes de fusion, d'après Cussenot O., séminaire PAIR Prostate INCa 2009

Ces réarrangements sont nettement dominés par la fusion entre TMPRSS2 et ERG qui est retrouvée dans environ 50 % des cancers de prostate. Comme pour la plupart des gènes de fusion dans le cancer de prostate, les androgènes ont un rôle activateur sur le produit de cette fusion.

### III.2. Le transcrit de fusion TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate.

#### III.2.1. Le gène TMPRSS2 (*Transmembrane Protease Serine 2*).

Il code pour une sérine protéase transmembranaire dont le rôle est mal connu actuellement. Il est exprimé par les cellules prostatiques normales et néoplasiques. Son expression est régulée par les androgènes.

Il est situé sur le chromosome 21 en 21q22.3.

#### III.2.2. Le gène ERG (*ETS Related Gene*).

Il fait partie de la famille ETS (*Erythroblast Transformation Specific*).

C'est un oncogène notamment impliqué dans la prolifération, la différenciation, le développement des cellules souches, l'hématopoïèse, l'apoptose et la transformation oncogénique.

Il est situé sur le chromosome 21 en 21q22.2.

### III.2.3. Mécanismes de fusion.

La fusion intéresse la plupart du temps l'exon 1 de TMPRSS2 et l'exon 4 de ERG<sup>27</sup>, mais plus de 20 isoformes ont été rapportées.

Les deux gènes TMPRSS2 et ERG sont situés sur le chromosome 21 à une distance de moins de 3 mégabases (Mb).

Deux mécanismes de fusion des gènes ont été décrits : des délétions et des translocations.

#### III.2.3.1. Fusions par délétion.

C'est le mécanisme de fusion le plus fréquent représentant environ 60 à 70% des cas<sup>28,29,30</sup>. Il s'agit de la délétion de la région entre les deux gènes mettant alors en contact l'extrémité 3' de TMPRSS2 et l'extrémité 5' de ERG.

#### III.2.3.2. Fusions par translocation.

La région entre les gènes TMPRSS2 et ERG est transloquée sur un autre chromosome. Comme dans la délétion, les deux gènes se retrouvent donc au contact l'un de l'autre.

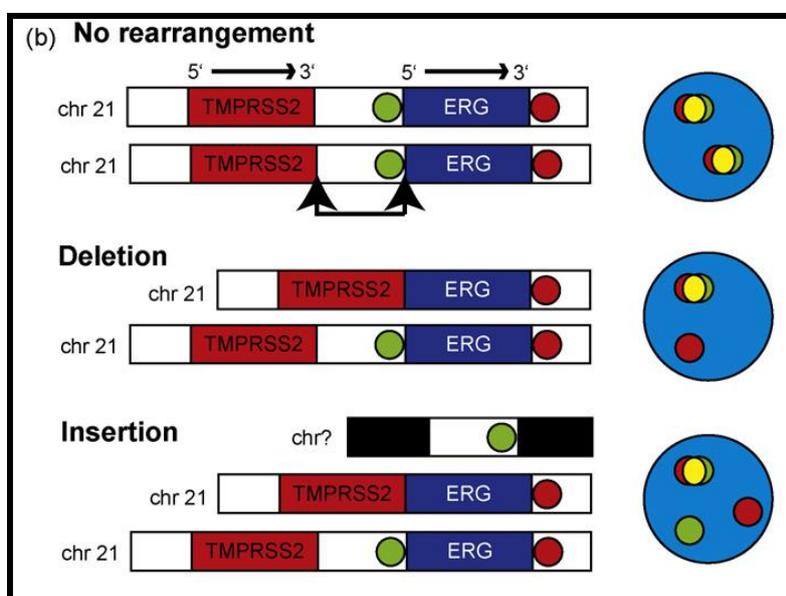


Figure 12 - Illustration des deux mécanismes de fusion en FISH (Tomlins *et al.* 2009)

### III.2.4. Rôle du transcrit de fusion TMPRSS2-ERG.

La protéine synthétisée est une protéine ERG tronquée plutôt qu'une protéine chimérique. Dans la plupart des modèles *in vitro* et *in vivo* étudiés, l'expression de ERG consécutive à la présence du transcrit de fusion TMPRSS2-ERG augmente le potentiel de migration et d'invasion des cellules<sup>31,32,33</sup>.

Cette protéine ERG tronquée favoriserait aussi le développement de lésions de PIN, sans favoriser le passage au stade adénocarcinome invasif<sup>33,34</sup>.

Concernant la prolifération cellulaire, les études *in vitro* sont moins consensuelles<sup>31-34</sup>.

### III.2.5. Prévalence.

#### *III.2.5.1. Cancers de prostate localisés.*

Une revue de la littérature de Kumar-Sinha datant de 2008<sup>35</sup> retrouvait une prévalence de fusion TMPRSS2-ERG d'environ 50% dans les cancers de prostate localisés avec des valeurs variant de 15% à 77%. Les raisons de ces variations ne sont pas clairement identifiées. Les méthodes de détection varient d'une étude à l'autre et les populations étudiées ne sont pas toujours comparables. Les taux de prévalence les plus faibles sont principalement retrouvés sur des cohortes de patients avec un stade clinique faible (T1) et des prélèvements par résection transurétrale de prostate (RTUP)<sup>36,37</sup>.

D'autres facteurs peuvent modifier cette prévalence, notamment l'origine ethnique des patients. En effet, la majorité des études concerne des sujets caucasiens. Chez les patients d'origine africaine, la prévalence se situe autour de 30%<sup>38</sup>. Elle est de 15 à 20% chez les asiatiques<sup>30,39</sup>.

#### *III.2.5.2. CPRC et métastases.*

L'équipe de Mehra<sup>40</sup> a mené une étude avec des autopsies réalisées rapidement après le décès de patients présentant des CPRC métastatiques, permettant des prélèvements sur la prostate et les sites métastatiques. La prévalence des réarrangements TMPRSS2-ERG était de 37 % (contre 54% pour leur série de cancers de prostate localisés).

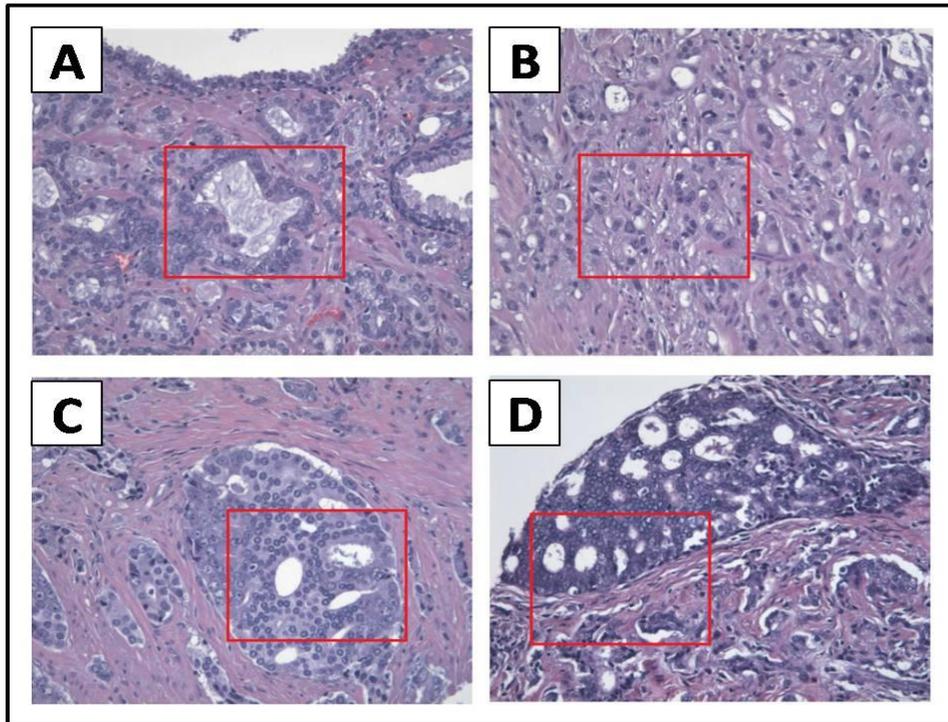
Dans la quasi-totalité des cas, l'ensemble des localisations métastatiques présentaient le même type de réarrangement par délétion.

Une autre étude retrouvait une prévalence de 30% de réarrangement TMPRSS2-ERG dans les cancers métastatiques avant traitement hormonal et 33% dans les CPRC métastatiques (avec 100% de réarrangement par délétion)<sup>28</sup>.

### III.2.6. Association avec des phénotypes histologiques.

L'équipe de Mosquera<sup>41</sup> a mis en évidence une association entre les adénocarcinomes de prostate présentant la fusion TMPRSS2-ERG et la présence de cinq critères histologiques :

- Mucines bleutées intraluminales (A).
- Cellules en bague à châton (B).
- Architecture cribriforme (C).
- Diffusion intracanalair (D).
- Macronucléoles.



**Figure 13 - Illustration des caractéristiques histologiques des cancers TMPRSS2-ERG selon Mosquera *et al.***

En effet, la fusion TMPRSS2-ERG était retrouvée dans 24%, 55%, 86% et 93% des cas respectivement si aucun des critères histopathologiques n'était présent, un seul critère présent, deux critères présents et au moins 3 critères présents.

### **III.2.7. Autres partenaires de fusion.**

D'autres gènes de la famille ETS ont été décrits comme partenaire de fusion de TMPRSS2. Il s'agit principalement d'ETV1, ETV4 et ETV5. Ils représentent moins de 10% des réarrangements TMPRSS2-ETS<sup>35</sup>.

De même, d'autres partenaires ont été décrits pour les gènes ETS. Il s'agit principalement, tout comme TMPRSS2, de gènes régulés par les androgènes. Les principaux sont SLC45A3<sup>42</sup>, HERPUD1<sup>43</sup> et NDRG1<sup>42,44</sup>.

### **III.2.8. Méthodes de détection.**

#### **III.2.8.1. Mise en évidence du réarrangement TMPRSS2-ERG**

##### **III.2.8.1.1. Polymerase Chain Reaction (PCR).**

Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue à partir d'une faible quantité d'acide nucléique. On réalise une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN. Chaque réaction met en œuvre deux amorces oligonucléotidiques dont les extrémités 3' pointent l'une vers l'autre. Les amorces délimitent la séquence à amplifier. La PCR nécessite généralement du tissu congelé.

### *III.2.8.1.2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH).*

Des sondes break-apart sont utilisées, ciblant les extrémités centromérique et télomérique du gène ERG. Le grand avantage de cette technique est de mettre en évidence le type de réarrangement du gène ERG (délétion ou translocation).

En effet les 2 sondes sont de couleurs différentes (rouge et vert). Dans un noyau avec un gène ERG non réarrangé, les deux sondes sont proches, avec des signaux rouge et vert superposés prenant une couleur jaune. En cas de translocation, les 2 sondes sont séparées, donnant des signaux rouge et vert distincts. En cas de délétion, la portion 5' (télomérique) du gène ERG a disparu, ne laissant alors plus qu'un seul signal rouge (cf. Figure 12).

### *III.2.8.2. Mise en évidence de l'expression de ERG en Immunohistochimie (IHC).*

La protéine ERG exprimée suite à la fusion des gènes TMPRSS2 et ERG peut être la cible de réactions d'IHC. Le principe est de mettre en évidence sur les lames, la présence de la protéine en utilisant des anticorps qui la ciblent et qui sont couplés à une molécule qui entrainera une réaction colorée visible. La localisation du marquage avec les anticorps anti-ERG est nucléaire. Les avantages des techniques d'IHC, comparées à la PCR et la FISH, sont le faible coût, la rapidité et la simplicité.

Deux anticorps ont été décrits dans la littérature :

- Le premier est un anticorps monoclonal de souris anti-ERG décrit par l'équipe de Furusato<sup>45</sup>. La comparaison entre l'expression de mARN TMPRSS2-ERG et l'IHC retrouvait une concordance de 82.8%.
- Le second est un anticorps monoclonal de lapin anti-ERG (clone EPR3864) décrit par l'équipe de Park<sup>46</sup>. Après comparaison des résultats de l'IHC avec une analyse par FISH, ils évaluaient la sensibilité et la spécificité de leur anticorps pour détecter le réarrangement du gène ERG à 95,7% et 96,5%, quel que soit le partenaire de fusion de ERG (TMPRSS2 dans la plupart des cas, mais aussi SLC45A3 et NDRG1).

Il est important de s'assurer que la technique a été de bonne qualité avant d'affirmer qu'un marquage est positif ou négatif. Pour cela, on s'appuie sur des témoins internes correspondant à des cellules qui expriment ERG à l'état normal. Il s'agit surtout des lymphocytes T et des cellules endothéliales<sup>47</sup>.

Ces valeurs élevées de sensibilité et de spécificité ont permis aux différents auteurs de considérer l'IHC comme un bon témoin de la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG. Elles ont été confirmées par des études menées par d'autres équipes<sup>48,49,50</sup>.

### *III.2.8.3. Détection dans les urines.*

De nouveaux tests de dépistage semblent émerger. Ils permettent de rechercher, dans les urines, la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG<sup>31,51</sup>. La sensibilité de ces tests varie entre 30 et 50%. Elle est limitée par la prévalence du réarrangement. La spécificité est supérieure à 90%.

L'un des plus grands avantages de ce test comparé au PSA est sa spécificité élevée. En effet, le PSA est spécifique du tissu prostatique mais pas du cancer, au contraire du réarrangement TMPRSS2-ERG.

### III.2.9. Homogénéité inter- et intra-tumorale.

Le cancer de prostate est le plus souvent une maladie multifocale avec présence de plusieurs nodules tumoraux dans la prostate.

Une étude<sup>52</sup> a évalué la concordance du réarrangement sur des prostatectomies présentant 2 ou 3 nodules tumoraux. Elle retrouve une concordance du statut réarrangé ou non du gène TMPRSS2, entre les différents nodules tumoraux, dans 58% des cas et une concordance complète (présence ou non du réarrangement et type de réarrangement) que dans 49% des cas.

Une autre étude réalisée sur *tissue microarray*, avec plusieurs spots prélevés sur de volumineuses tumeurs, retrouve une hétérogénéité d'expression de ERG en IHC sur des tumeurs unifocales dans 32,7% des cas<sup>49</sup>.

## **III.3. Spécificité du transcrit de fusion et de l'expression de ERG.**

### III.3.1. Autres cancers.

Une étude par FISH sur *tissue microarray* comprenant 54 types tumoraux différents a mis en évidence la spécificité du réarrangement du gène ERG pour le cancer de prostate. En effet, aucun des 54 autres types tumoraux étudié ne possédait de réarrangement du gène ERG<sup>53</sup>.

Contrairement aux résultats attendus en FISH, l'expression de ERG détectée par IHC n'est pas forcément liée à la présence d'un transcrit de fusion. L'immunomarquage avec un anticorps anti-ERG est quasi toujours intense dans les tumeurs vasculaires (angiosarcome, hémangiomes), alors même qu'elles ne présentent pas de réarrangement génique en FISH. On retrouve plus rarement un marquage modéré dans 6% des thymomes et un marquage plus faible dans de nombreux types tumoraux différents parmi lesquels les carcinomes épidermoïdes cutanés (2,5%), les mésothéliomes (2%), les tératomes testiculaires (3,9%), les histiocytofibromes bénins cutanés (29,2%)<sup>47</sup>.

### III.3.2. Tissu bénin.

De multiples études ont montré que le réarrangement TMPRSS2-ERG n'est pas retrouvé dans l'épithélium prostatique normal, ni dans les lésions bénignes (hyperplasie bénigne de prostate, atrophie)<sup>28</sup>.

### III.3.3. PIN de haut grade.

Les fusions TMPRSS2-ERG sont retrouvées dans environ 20% des lésions de PIN de haut grade (PINHG)<sup>28,54</sup>. Il est important de noter que dans la quasi-totalité des cas de PINHG présentant un réarrangement, on retrouvait sur les lames la présence d'un contingent adénocarcinomeux invasif.

L'étude de l'équipe de Furusato<sup>45</sup> sur des grandes coupes, retrouvait une expression de ERG en IHC dans 96,5% des lésions de PINHG associées aux cancers ERG+.

Au contraire, l'équipe de He<sup>55</sup> a étudié, dans un premier temps, l'expression de ERG en IHC sur des biopsies prostatiques siège de PINHG sans cancer de prostate associé. Ils retrouvent une expression dans 5,3% des cas. Sur la deuxième série de biopsies, le pourcentage de cancer de prostate n'est pas plus important chez les patients qui présentaient de la PINHG ERG+, que chez ceux qui n'exprimaient pas ERG, respectivement 40% et 38,2%. Selon eux, une IHC ERG+ sur de la PINHG ne préjuge pas du développement ultérieur d'un adénocarcinome.

### III.4. Valeur pronostique.

Les résultats concernant la présence de fusion TMPRSS2-ERG ou l'expression de ERG et l'évolution clinique sont très divergents d'une étude à l'autre<sup>31</sup>. En effet, certaines études retrouvent des corrélations entre la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG ou l'expression de ERG avec des facteurs clinico-pathologiques, contrairement à d'autres. Des études retrouvent un impact pronostique favorable en présence du réarrangement alors que d'autres ne retrouvent pas d'impact pronostique voire un pronostic défavorable. Ces différents résultats sont compilés dans les tableaux suivants.

**Tableau 2 - Corrélation du réarrangement TMPRSS2-ERG avec les facteurs clinico-pathologiques habituels**

Article	Technique de détection	Prévalence fusion TMPRSS2-ERG et/ou expression de ERG	Gleason	Stade pT	PSA initial
Rubio-Briones 2010	PCR	50 % (CCL)	Non	Non	Non
Petrovics 2005	PCR	62 % (CCL)	Oui	Oui	
Moscovita-Falzarano 2011	FISH / IHC	34 / 33 % (CCL)	Non	Non	Non
Park 2010	FISH / IHC	47 / 48 % (CCL)	Non	Non	Non
Furusato 2010	IHC	45 % (CCL)	Oui		
Minner 2012	IHC	58 % (CCL)	Non	Non	
Rosen 2012	IHC	66 % (caucasiens) 43 % (africains)	Oui		
Minner 2011	FISH / IHC	51 / 52 % (CCL)	Oui	Oui	
Pettersson 2012	IHC	49 %	Non	Oui	Oui
Bismar 2012	IHC	16 % (CCL) 34 % (CPRC)	Oui	Oui	
Saramaki 2008	FISH	33 % (CCL) 37 % (CPRC)	Non	Non	Non
Hermans 2009	PCR	54 % (CCL) 60 % (CPRC)	Non	Non	Non
Leinonen 2012	FISH	34 %	Non	Non	Non
Hoogland 2012	IHC	41 % (PIN) 65 % (CCL) 67 % (métastases) 70 % (CPRC)	Non	Non	Oui

Attard 2008	FISH	30 %	Oui	Non	Oui
Kron 2012	IHC	51 % (CCL)	Oui	Oui	
Nam 2007	PCR	49 % (CCL)	Non	Non	Non
Demichelis 2007	FISH / PCR	15 % (CCL)	Oui	Non	
Mehra 2007	FISH	55 % (CCL)	Non	Non	
Perner 2007	FISH	19 % (PINHG) 48 % (CCL) 30 % (métastases) 33 % (CPRC)	Non	Non	
Furusato 2011	IHC	20 % (japonais)	Oui	Oui	Non
Magi-Galluzzi 2011	FISH	50 % (caucasiens) 31 % (afro-américains) 16 % (japonais)	Non	Non	Non

PR = Prostatectomies radicales, RTUP= résections transurétrales de prostate, PCR = *polymerase chain reaction*, FISH = *fluorescent hybridization in situ*, IHC = immunohistochimie, CCL = cancer cliniquement localisé, CPRC = cancer de prostate résistant à la castration, PIN = *prostatic intraepithelial neoplasia*.

**Ecriture en vert :** le réarrangement est associé à un score/grade de Gleason, un stade pT ou un PSA bas.

**Ecriture en rouge :** le réarrangement est associé à un score/grade de Gleason, un stade pT ou un PSA élevés.

**Tableau 3 - Corrélation du réarrangement TMPRSS2-ERG avec la survie globale**

Article	Technique de détection	Prévalence fusion TMPRSS2-ERG et/ou expression de ERG	Corrélation avec survie globale
Pettersson 2012	IHC	49 %	Non
Bismar 2012	IHC	16 % (CCL) 34 % (CPRC)	Oui (IHC intense)
Hoogland 2012	IHC	41 % (PIN) 65 % (CCL) 67 % (métastases) 70 % (CPRC)	Non
Attard 2008	FISH	30 %	Oui (délétion)

**Ecriture en vert :** le réarrangement est associé à un meilleur pronostic.

**Ecriture en rouge :** le réarrangement est associé à un pronostic plus péjoratif.

**Tableau 4 - Corrélation du réarrangement TMPRSS2-ERG avec la survie spécifique**

Article	Technique de détection	Prévalence fusion TMPRSS2-ERG et/ou expression de ERG	Corrélation avec survie spécifique
Pettersson 2012	IHC	49 %	Non
Attard 2008	FISH	30 %	Oui (délétion)
Demichelis 2007	FISH +/- PCR	15 % (CCL)	Oui

**Ecriture en vert :** le réarrangement est associé à un meilleur pronostic.

**Ecriture en rouge :** le réarrangement est associé à un pronostic plus péjoratif.

**Tableau 5 - Corrélation du réarrangement TMPRSS2-ERG avec la survie sans progression**

Article	Technique de détection	Prévalence fusion TMPRSS2-ERG et/ou expression de ERG	Corrélation avec PFS (biologique ou clinique)
Rubio-Briones 2010	PCR	50 % (CCL)	Non
Petrovics 2005	PCR	62 % (CCL)	<b>Oui (augmentée)</b>
Minner 2011	FISH / IHC	51 / 52 % (CCL)	Non
Pettersson 2012	IHC	49 %	Non
Saramaki 2008	FISH	33 % (CCL) 37 % (CPRC)	<b>Oui</b>
Hermans 2009	PCR	54 % (CCL) 60 % (CPCR)	<b>Oui (exon 0)</b>
Leinonen 2012	FISH	34 %	Non
Hoogland 2012	IHC	41 % (PIN) 65 % (CCL) 67 % (métastases) 70 % (CPRC)	Non
Kron 2012	IHC	51 % (CCL)	Non
Nam 2007	PCR	50 % (CCL)	<b>Oui</b>

**Ecriture en vert :** le réarrangement est associé à un meilleur pronostic.

**Ecriture en rouge :** le réarrangement est associé à un pronostic plus péjoratif.

Enfin, il semblerait que les patients présentant une expression de ERG aient un temps de progression jusqu'à l'hormonorésistance plus long<sup>56</sup>.

### **III.5. Corrélation avec l'expression du récepteur aux androgènes (RA).**

Etant donné la sensibilité aux androgènes des gènes fusionnés au gène ERG, il apparaissait logique de comparer l'expression du RA avec l'expression de ERG. Deux études retrouvaient une association significative entre l'intensité d'expression du RA et l'expression de ERG<sup>57,58</sup>.

# OBJECTIFS DE L'ETUDE

Description de l'expression de ERG en fonction du stade de progression tumorale et, chez les patients du groupe CCL (cancer cliniquement localisé) :

- De l'ethnie.
- De l'expression du récepteur aux androgènes.
- Du score de Gleason.
- Du stade pT.

Evaluation de l'impact pronostique de l'expression de ERG sur :

- La récurrence biologique après prostatectomie radicale.
- La survie globale chez les patients au stade de CPRC (cancer de prostate résistant à la castration).

# MATERIELS ET METHODES

## I. PATIENTS ET TISSUS.

Notre population est divisée en plusieurs groupes :

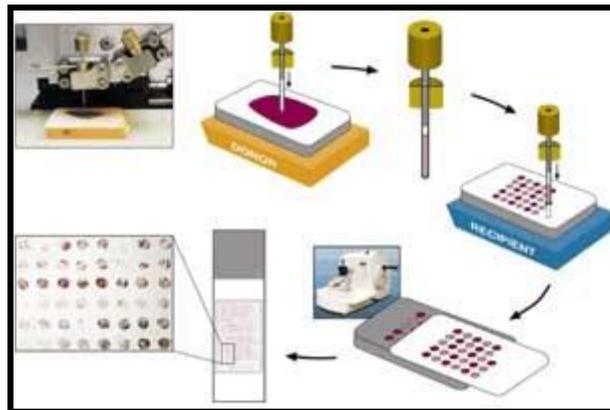
- **Le groupe G1** (n = 57 patients). Il s'agit de tissu prostatique normal provenant de zones de prostate sans cancer, dont les prélèvements provenaient de pièces de prostatectomie radicale pour cancer de prostate.  
Les blocs d'inclusion en paraffine provenaient du CHU de Poitiers.
- **Le groupe PINHG** (PIN de haut grade, correspondant à un carcinome *in situ*) (n = 57 patients) dont les prélèvements provenaient de pièces de prostatectomie radicale pour cancer de prostate.  
Les blocs d'inclusion en paraffine provenaient du CHU de Poitiers.
- **Le groupe CCL** (cancer cliniquement localisé) (n = 299 patients), divisé en 2 sous-groupes : des caucasiens (n = 185 patients) et des patients d'origine Antillaise (n = 114 patients).  
Parmi les 185 patients caucasiens, 65 patients présentant une récurrence biologique étaient appariés 1 à 1 pour le groupe d'âge (<50 ans, 50-60 ans, 60-70 ans, >70 ans), le taux de PSA pré opératoire (<10 ng/ml, 10-15 ng/ml, 15-20 ng/ml), le score de Gleason et le stade pTNM, avec 65 patients sans récurrence (avec une durée de suivi au moins identique). Les critères de récurrence biologique étaient deux valeurs consécutives du taux sérique de PSA supérieures ou égales à 0,2 ng/ml. La date de récurrence biologique correspondait alors à la première valeur augmentée du taux de PSA après la chirurgie.  
Les blocs d'inclusion en paraffine provenaient de l'institut Mutualiste Montsouris à Paris pour les patients caucasiens, et du CHU de Pointe-à-Pitre pour les patients antillais.
- **Le groupe métastase** (n = 17 patients). Les prélèvements correspondaient à des métastases osseuses et ganglionnaires de cancer de prostate.  
Les blocs d'inclusion en paraffine provenaient du CHU de Poitiers.
- **Le groupe CPRC** (cancer de prostate résistant à la castration) (n = 41 patients) dont les prélèvements étaient issus de RTUP de patients traités exclusivement par hormonothérapie (agonistes de la LHRH). Après une réponse initiale au traitement, la récurrence était définie par une ascension du taux de PSA sur deux prélèvements consécutifs, avec des taux de testostérone sérique sous le niveau de castration (50 ng/dl).  
Les blocs d'inclusion en paraffine provenaient du CHU de Poitiers.

## **II. TISSUE MICROARRAY (TMA).**

### **II.1. Principe.**

Il s'agit d'une technique permettant d'analyser sur une seule lame un grand nombre d'échantillons fixés et inclus en paraffine. Un bloc receveur contiendra plusieurs centaines de cylindres prélevés sur les différents blocs à analyser.

L'appareil (MTA Booster, Version 1.01, Alphélys) est constitué de deux aiguilles à biopsie, dont le positionnement est motorisé et contrôlé par informatique. La première aiguille est destinée à forer des trous dans le futur bloc de TMA pour placer les cylindres biopsiques prélevés sur des blocs d'origine grâce à la seconde aiguille (cf. Figure 14).



**Figure 14 - Construction d'un bloc de TMA**

Les avantages de cette technique sont : l'économie du matériel tissulaire et du réactif (anticorps), la comparabilité du marquage entre les différents spots, et surtout le criblage rapide de nombreux marqueurs sur des grandes séries de prélèvements.

La principale critique concernant les TMA est la représentativité des résultats obtenus sur des petits fragments (de 0,6 à 1 mm de diamètre), compte tenu de l'hétérogénéité de l'expression des marqueurs dans certaines tumeurs. Ce problème est en partie contourné en multipliant les prélèvements sur un même tissu. Cette multiplication des prélèvements permet d'atteindre un pourcentage de concordance supérieur à 90% entre les techniques d'IHC sur les spots du TMA et sur le bloc originel.

### **II.2. Construction des blocs de TMA.**

11 blocs de TMA ont été construits à partir des cinq groupes de tissus prostatiques sélectionnés. Les lames originales colorées à l'HES (hématoxyline-éosine-safran) ont été revues afin de déterminer les zones d'intérêt. Pour chaque cas, entre 4 et 5 prélèvements ont été transférés des zones sélectionnées vers le bloc receveur. Une fois terminé, le bloc de TMA a été placé dans une étuve à 37°C pendant une nuit, puis compressé à plat sous une charge de 3 kg pendant une matinée. Des coupes sériées de 3 µm d'épaisseur ont été effectuées à partir de ce bloc de TMA.

Une lame sur dix a été colorée par l'HES afin de contrôler la représentation adéquate des lésions. Les autres lames ont été utilisées pour les marquages immunohistochimiques.

### III. IMMUNOHISTOCHIMIE (IHC).

#### III.1. Principe.

Elle permet de mettre en évidence, par une réaction colorée, la présence et la localisation d'antigènes dans les cellules.

Un anticorps primaire est mis en contact avec les tissus à analyser. Cet anticorps est lié, directement ou indirectement, à une molécule de biotine. Le système de détection est ensuite appliqué sur la lame. Il est composé de streptavidine (molécule très avide de biotine) couplée à la peroxydase, une enzyme dont la mise en présence du substrat provoque une réaction colorée visible à l'œil nu.

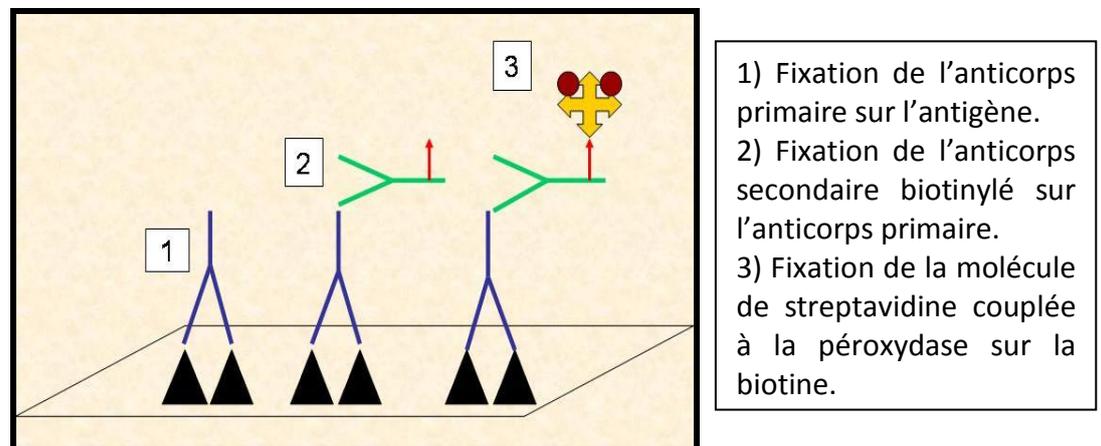


Figure 15 - Illustration de la méthode d'IHC indirecte

#### III.2. Procédure de la technique d'IHC.

Des coupes de 3  $\mu\text{m}$  sont réalisées sur les blocs d'inclusion en paraffine. Elles sont ensuite étalées sur des lames SuperFrost + puis séchées dans une étuve à 57°C pendant 15 minutes.

L'ensemble de la procédure d'immunomarquage a été réalisée par l'automate Ventana Benchmark XT. Les différentes étapes sont :

- Déparaffinage.
- Démasquage antigénique par un tampon à pH 8.
- Dépôt de l'anticorps sur la lame.
- Incubation à 37°C.
- Rinçage.
- Contre coloration à l'Hematoxylin II puis au Bluing Reagent (0,1M  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  0,5M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) fournis par Ventana.

### III.3. Anticorps utilisés.

L'Anticorps anti-ERG est un anticorps monoclonal de lapin commercialisé par Ventana.

L'Anticorps anti-RA est un anticorps monoclonal de lapin commercialisé par Ventana

Les caractéristiques techniques des deux anticorps sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau 6 - Description des caractéristiques des anticorps utilisés**

Anticorps primaire	Dilution	Durée d'incubation	Température d'incubation	Clonalité	Référence industrielle
Anti-ERG	pré dilué	16 min	37°C	Monoclonal	Anti-ERG (EPR3864), Ventana
Anti-RA	pré dilué	32 min	37°C	Monoclonal	Anti-Androgen Receptor (SP107), Ventana

### III.4. Evaluation des immunomarquages.

**Concernant l'anticorps anti-ERG**, le marquage attendu est de localisation nucléaire. Le test était considéré comme positif si le marquage était focal ou diffus, quelle que soit l'intensité.

**Concernant l'anticorps anti-RA**, le marquage attendu est également de localisation nucléaire. L'analyse a été quantitative dans un premier temps avec évaluation du pourcentage de cellules marquées. Elle a été ensuite semi-quantitative avec un score en 4 grades d'intensité progressivement croissante du marquage (0, +, ++, +++).

## IV. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.

La comparaison des groupes avec variables catégorielles a été réalisée par le test du Chi-2. Les groupes avec variables continues ont été comparés par les tests non paramétriques de Mann-Whitney (2 groupes).

Une différence était retenue comme significative pour une valeur de  $p < 0,05$ .

L'ensemble des calculs statistiques a été effectué à l'aide du logiciel Statview.

Concernant l'impact de l'expression de ERG sur la survie, la comparaison des courbes de survie de Kaplan Meier a été réalisée par le test du Log Rank.

# RESULTATS

## **I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS**

Les données cliniques et pathologiques des patients inclus dans l'étude se répartissaient comme suit :

**Tableau 7 - Caractéristiques clinico-pathologiques des patients étudiés**

Groupes	G1 (n=57)	PIN (n=57)	CCL		Métastases (n=17)	CPRC (n=41)
			Caucasiens (n=185)	Antillais (n=114)		
Age médian (extrêmes)	63	63	63 (46 - 75)	63 (49 - 75)	71 (52 - 85)	72 (56 - 86)
PSA pré opératoire médian en ng/ml (extrêmes)			8,4 (1,5 - 30)	8,1 (1,8 - 18.5)	21,5 (3,3 - 69)	12,5 (0,2 - 285)
Stade pT pT2 pT3			120 65	95 19		
Score de Gleason 6 7 ≥ 8			52 121 12	54 56 4		

Pour les patients caucasiens du groupe CCL dans l'étude appariée (n=130), l'âge médian était de 62 ans (extrêmes de 46 à 75 ans) et le PSA médian de 11 ng/ml (extrêmes de 2 à 30 ng/ml).

Concernant les critères histopathologiques, il y avait 84 patients pT2 et 46 pT3. Les scores de Gleason se répartissaient comme suit : 36 Gleason 6, 84 Gleason 7 et 10 Gleason 8 ou plus.

Le suivi médian était de 85 mois (variant entre 46 et 128 mois), et dans le groupe « récursive », le délai médian de récursive par rapport au traitement était de 23 mois (extrêmes de 9 à 91 mois).

Chez les patients présentant un CPRC, la survie médiane était de 11,6 mois (extrêmes de 0 à 85,6 mois).

## **II. EXPRESSION DE ERG DANS LES DIFFERENTS GROUPES DE PATIENTS CAUCASIENS.**

Les données concernant les patients caucasiens en fonction du stade évolutif sont compilées dans le Tableau 8.

**Tableau 8 - Expression de ERG dans les différents groupes de patients**

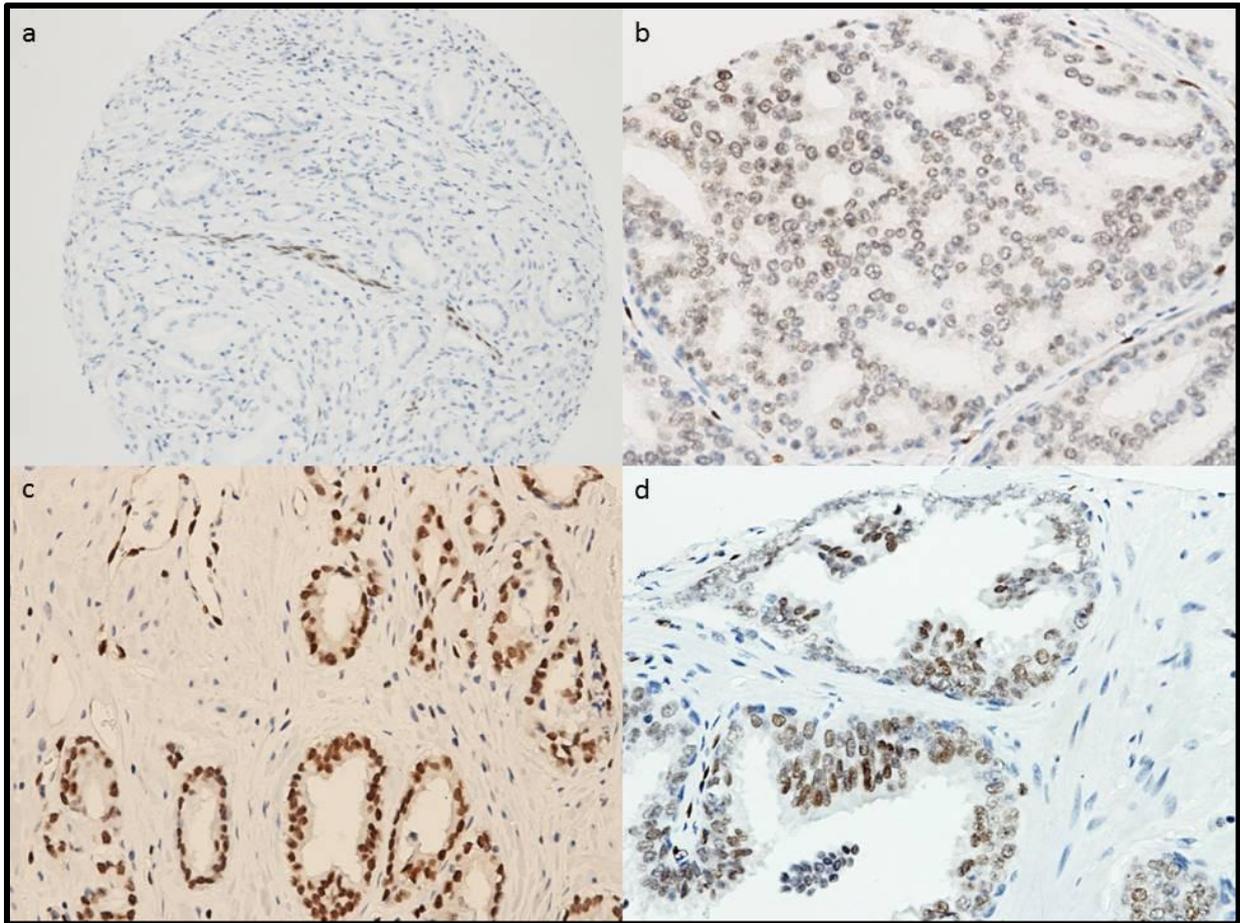
Groupes	ERG +	ERG -	p
G1 (n=57)	0	57 (100%)	0,03
PINHG (n=57)	10 (17,5%)	47 (82,5%)	
CCL caucasiens (n=185)	61 (33%)	124 (67%)	
Métastases (n=17)	9 (53%)	8 (47%)	
CPRC (n=41)	12 (29%)	29 (71%)	

Chez les patients caucasiens présentant un CCL, ERG apparaissait exprimé de façon significativement plus importante dans les stades pT3 versus pT2 ( $p=0,03$ ) et dans les scores de Gleason 7 ( $p= 0,06$ , à la limite de la significativité). Ces données sont compilées dans le Tableau 9 :

**Tableau 9 - Expression de ERG dans le groupe CCL caucasiens en fonction des critères clinico-pathologiques**

Critères clinico-pathologiques	ERG +	ERG -	p
Stade pT			0,03
pT2 (n=120)	33 (27,5%)	87 (72,5%)	
pT3 (n=65)	28 (43%)	37 (57%)	
Score de Gleason			0,06
6 (n=52)	11 (21%)	41 (79%)	
7 (n=121)	47 (39%)	74 (61%)	
≥ 8 (n= 12)	3 (25%)	9 (75%)	

L'expression de ERG était bien nucléaire, avec présence de témoins internes positifs au niveau des cellules endothéliales.



**Figure 16 - Expression de ERG en immunohistochimie**  
**a : absence d'expression sur le cancer avec témoin interne positif**  
**b : CCL exprimant faiblement ERG**  
**c : CCL exprimant fortement ERG**  
**d : PINHG exprimant ERG**

### **III. COMPARAISON DE L'EXPRESSION DE ERG DANS LES CCL ENTRE LES SOUS-GROUPES CAUCASIENS ET ANTILLAIS.**

Chez les patients du groupe des cancers cliniquement localisés, l'expression de ERG est significativement plus importante chez les caucasiens par rapport aux antillais ( $p=0,0001$ ).

**Tableau 10 - Expression de ERG dans le groupe CCL**

Groupes	ERG +	ERG -	p
Caucasiens (n=185)	61 (33%)	124 (67%)	0,0001
Antillais (n=114)	13 (11,5%)	101 (88,5%)	

En considérant séparément les stades pT2 et pT3 dans ce groupe des CCL, l'expression était également augmentée chez les caucasiens par rapport aux antillais ( $p=0,004$  dans les pT2 et  $p=0,01$  dans les pT3).

**Tableau 11 - Expression de ERG dans le groupe CCL pT2**

Groupes pT2	ERG +	ERG -	p
Caucasiens (n=120)	33 (27,5%)	87 (72,5%)	0,004
Antillais (n=95)	11 (11,5%)	84 (88,5%)	

**Tableau 12 - Expression de ERG dans le groupe CCL pT3**

Groupes pT3	ERG +	ERG -	p
Caucasiens (n=65)	28 (43%)	37 (57%)	0,01
Antillais (n=19)	2 (10,5%)	17 (89,5%)	

#### **IV. COMPARAISON DE L'EXPRESSION DE ERG ET DU RECEPTEUR AUX ANDROGENES (RA).**

L'expression du RA est corrélée à l'expression de ERG, que ce soit en analyse quantitative du pourcentage de cellules marquées ( $p=0,0016$ ) ou semi quantitative de l'intensité du marquage ( $p=0,0001$ ) comme présenté dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau 13 - Corrélation entre l'expression du RA et de ERG chez les patients caucasiens avec un CCL**

	ERG+	ERG -	p
RA (médiane)	90 %	80 %	0,0016

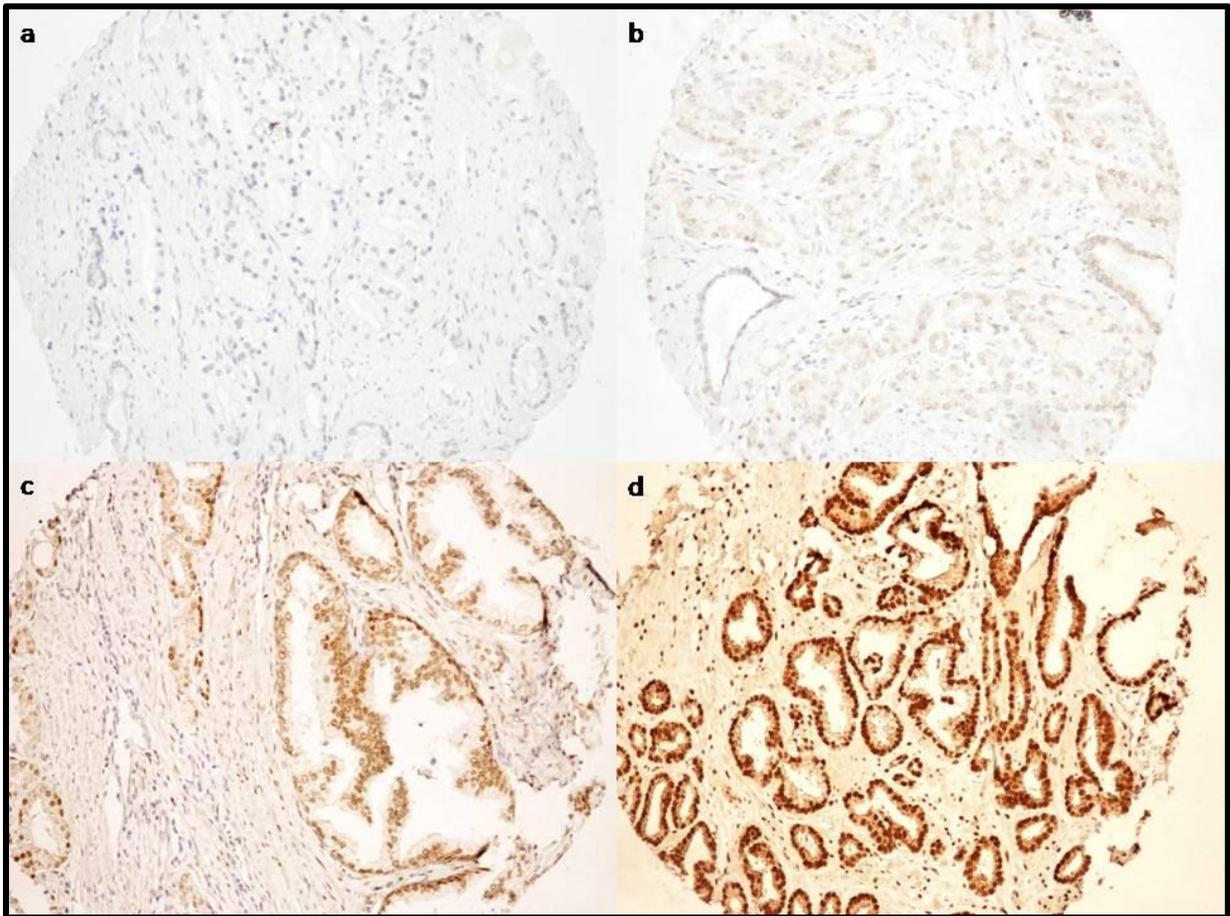
**Tableau 14 - Corrélation entre l'expression du RA et de ERG chez les patients antillais avec un CCL**

	ERG +	ERG -	p
RA (médiane)	95%	80 %	0,01

**Tableau 15 - Corrélation entre l'intensité d'expression du RA et l'expression de ERG chez les patients caucasiens avec un CCL**

Intensité du marquage du RA	ERG +	ERG -	p
+	11	51	0,0001
++	16	44	
+++	32	29	

L'expression du RA était nucléaire, d'intensité variable.



**Figure 17 - Expression du RA dans des CCL**  
a : score 0, b : score 1+, c : score 2+, d : score 3+

## **V. CORRELATION AVEC LE PRONOSTIC.**

### **V.1. Sous-groupes appariés des CCL caucasiens.**

Dans ce groupe, 65 patients présentant une récurrence biologique après prostatectomie radicale ont été appariés 1 à 1 pour l'âge, le taux de PSA pré opératoire, le score de Gleason et le stade pTNM, formant deux sous-groupes de 65 patients chacun : « récurrence » et « non récurrence ».

Les tumeurs exprimant ERG récidivaient moins que celles n'exprimant pas ERG ( $p=0,02$ ) comme illustré sur la courbe suivante.

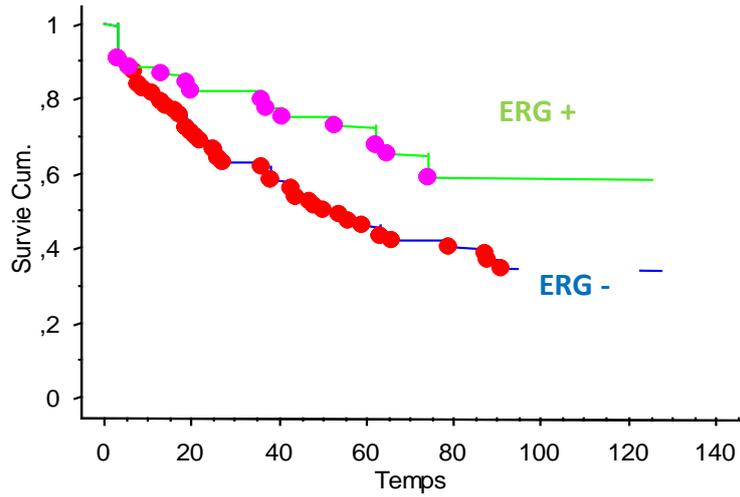


Figure 18 - Courbes de survie sans récurrence des patients traités par prostatectomie

V.2. Groupe des CRPC.

Les CRPC exprimant ERG présentent une survie globale significativement plus longue ( $p=0,04$ ) comparée aux patients sans expression de ERG.

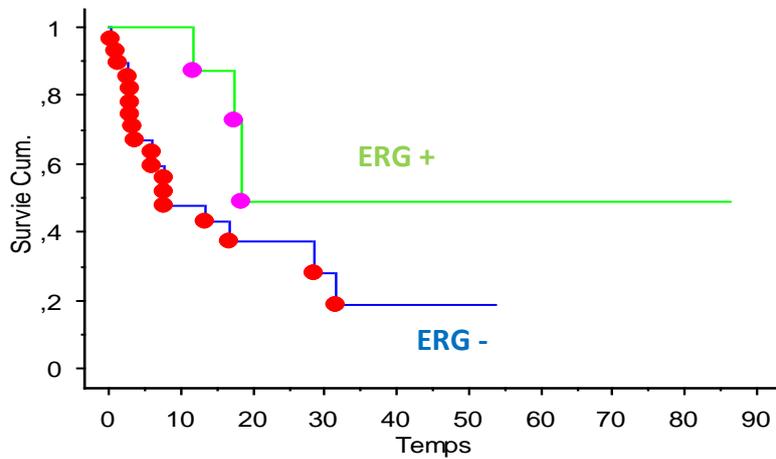


Figure 19 - Courbes de survie globale des patients avec un CRPC

# DISCUSSION

Notre étude a porté sur les tissus prostatiques de 471 patients au total. Cinquante-sept prélèvements intéressaient du tissu prostatique non tumoral et 57 des lésions de PINHG. Les 357 prélèvements restants correspondaient à des adénocarcinomes de prostate à différents stades d'évolution dans l'histoire naturelle de ces cancers (299 cancers cliniquement localisés, 17 cancers métastatiques et 41 cancers résistants à la castration).

### **I. PREVALENCE D'EXPRESSION DE ERG ET ASSOCIATION AVEC LE STADE DE PROGRESSION, LA DIFFERENCIATION (SCORE DE GLEASON) ET L'ETHNIE.**

Le transcrit de fusion TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate a été découvert en 2005<sup>26</sup>. Depuis, plusieurs autres réarrangements ont été décrits notamment entre TMPRSS2 et d'autres facteurs de transcription de la famille ETS. Cependant le réarrangement TMPRSS2-ERG reste majoritaire représentant plus de 90% de ces réarrangements TMPRSS2-ETS<sup>59</sup>. Les méthodes de détection initiales s'appuyaient sur la PCR et la FISH. Depuis 2010, le développement de deux anticorps anti-ERG<sup>45,46</sup> a rendu possible une détection plus facile de l'expression de ERG. Ces anticorps doivent cibler l'extrémité 3' de ERG car le réarrangement par fusion ou délétion entraîne la création d'une protéine ERG tronquée en 5'. Cette expression a été fortement corrélée, par de nombreuses études, à la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate. Ce réarrangement est très spécifique du cancer de prostate. En effet, une recherche en FISH du réarrangement sur 54 types tumoraux différents a permis de le mettre en évidence uniquement dans les cancers de prostate<sup>53</sup>. Par contre, l'expression de la protéine ERG en IHC peut être retrouvée dans différents types tumoraux, notamment les tumeurs vasculaires<sup>47</sup>, puisque ERG est exprimé de façon constitutive par les cellules endothéliales. Au niveau vasculaire, l'expression de ERG n'est cependant pas associée à la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG, qui est spécifique du cancer de prostate.

Nous avons utilisé l'anticorps anti-ERG monoclonal de lapin, clone EPR3864 de Ventana. C'est l'anticorps le plus souvent utilisé dans les études avec une sensibilité et une spécificité élevées de 95,7% et 96,5%<sup>46</sup>, confirmées par d'autres études<sup>47-49</sup>.

Dans notre cohorte, ERG était exprimé chez 26% des patients caucasiens, tous stades d'évolution confondus. On ne retrouvait aucune expression dans le tissu prostatique non tumoral, où l'on notait bien les témoins positifs internes au niveau des cellules endothéliales et des lymphocytes, comme décrit par Park *et al*<sup>46</sup>.

Nous avons observé une expression de ERG dans 17.5% des PINHG, prévalence un peu inférieure aux études précédentes, de 20% de cas positifs après analyse par FISH ou PCR<sup>31,35</sup>, à 40% en IHC<sup>58</sup>. Dans cette dernière étude, les TMA étaient construits à partir de prélèvements de CCL. La présence « fortuite » de PINHG sur les spots pose le problème du diagnostic différentiel avec des canaux colonisés par le cancer, pouvant ainsi expliquer ce pourcentage plus élevé d'expression de ERG .

Pour les CCL (caucasiens), nous avons retrouvé une expression de ERG dans 33% des cas. Ce taux est situé dans la fourchette des résultats précédemment publiés, avec néanmoins une grande variation, allant de 16 à 65% des cas<sup>45-49,56-58</sup>. Ces variations observées sont très probablement liées à l'usage de techniques différentes, sur des populations de patients différentes.

Le taux d'expression de ERG dans les groupes métastatique (53%) et CPRC (29%) est globalement superposable aux données de la littérature<sup>56,58</sup>.

Pour les caucasiens présentant un CCL, l'expression de ERG était plus importante dans les stades pT3 (43%) comparés aux pT2 (27%) ( $p=0,03$ ). La corrélation entre l'expression de ERG et le score de Gleason 7 était à la limite de la significativité ( $p=0,06$ ). Ces chiffres semblent aller dans le même sens que certaines études déjà publiées. Les résultats sont parfois contradictoires d'une étude à l'autre, certaines ne retrouvant pas d'association entre l'expression de ERG ou la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG, et les paramètres clinico-pathologiques comme le stade TNM et le score de Gleason. Lorsqu'une telle association est retrouvée, ERG est plutôt associé à un stade TNM et un score de Gleason élevés (cf. Tableau 2 - Corrélation du réarrangement TMPRSS2-ERG avec les facteurs clinico-pathologiques habituels 2).

L'expression de ERG était significativement moins importante dans les CCL de patients antillais par rapports aux patients caucasiens (respectivement 11,5% et 33%,  $p=0,0001$ ). Ces chiffres s'accordent avec la fréquence moindre de réarrangement TMPRSS2-ERG déjà décrite chez les patients de race noire<sup>50</sup>. La plus faible proportion de stade pT3 chez les antillais par rapport aux caucasiens dans notre étude (17% versus 35%) n'expliquait pas cette différence d'expression de ERG entre les deux groupes. En effet, lorsque l'on considérait séparément dans chaque groupe caucasiens et antillais, les stades pT2 et pT3, ERG était à chaque fois exprimé de façon plus importante chez les caucasiens (27,5% versus 11,5% dans les pT2,  $p=0,004$  ; et 43% versus 10,5% dans les pT3,  $p=0,01$ ).

## **II. RELATION RA – ERG.**

L'expression du gène TMPRSS2 est régulée par le RA. La synthèse de ERG, dans les tumeurs présentant un réarrangement TMPRSS2-ERG, est donc en partie sous contrôle androgénique<sup>57,58,60</sup>. Les études antérieures ont démontré une corrélation entre l'expression de ERG et du RA. Notre étude confirme ces données avec, dans les CCL, une association significative entre l'expression de ERG avec, d'une part le pourcentage de cellules exprimant le RA, et d'autre part l'intensité du marquage pour le RA ( $p<0,05$ ).

La relation entre l'expression de ERG et le RA est assez complexe. En effet, l'expression de ERG est stimulée par les androgènes en cas de réarrangement TMPRSS2-ERG, le gène

TMPRSS2 étant activé par le RA (lui-même le plus souvent activé par les androgènes). Les études sur la lignée cellulaire VCaP, qui possède à la fois le réarrangement TMPRSS2-ERG et le RA, montrent qu'un traitement androgénique provoque une augmentation d'expression de ERG<sup>26</sup>. Cette expression de ERG aurait d'autre part un effet inhibiteur sur certains promoteurs du gène du RA, suggérant un rétro-contrôle négatif<sup>57</sup>. De même, la suppression de ERG entraîne une augmentation d'expression du RA<sup>61</sup>.

L'effet de l'activation du RA sur l'expression de ERG a été également mis en évidence à partir de tumeurs humaines. La suppression androgénique entraîne une diminution de l'expression de ERG dans les cancers prostatiques traités<sup>60</sup>. Par contre, quand les cancers « échappent » aux traitements et deviennent « résistants à la castration », le RA est très souvent réactivé (par amplification, mutation, ou association à des ligands « non androgéniques »), et ERG est de nouveau exprimé<sup>60</sup>.

De plus, chez les patients traités par suppression androgénique, l'expression de ERG par la tumeur avant traitement est associée à un délai plus long de résistance (échappement) au traitement hormonal<sup>56</sup>. L'expression de ERG par la tumeur semble donc témoigner d'une sensibilité tumorale accrue aux voies de signalisation androgéniques, et donc d'une meilleure réponse aux traitements de type suppression androgénique.

Dans notre étude, nous retrouvons une expression de ERG dans 29% des CPRC, avec, comme dans celle de Bismar *et al.*<sup>56</sup>, un avantage significatif de survie globale pour les patients présentant un CPRC exprimant ERG par rapport à ceux qui ne l'expriment pas.

### **III. ERG : MARQUEUR PRONOSTIQUE ?**

L'impact pronostique du réarrangement TMPRSS2-ERG sur la récurrence après traitement ou la survie restait mal défini. En effet, deux études prospectives<sup>36,37</sup> associaient la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG à un pronostic plus péjoratif (associée à une survie plus courte en cas de réarrangement par délétion dans la première, et associée à la survenue de métastases ou de décès liés au cancer dans la seconde). D'autres études, rétrospectives cette fois, associaient également la présence du réarrangement TMPRSS2-ERG avec un mauvais pronostic<sup>28,62</sup>, ou au contraire, avec un meilleur pronostic<sup>56,63,64,65</sup>. Cependant, la majorité des études qui ont étudié l'impact pronostique du réarrangement TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate, ne retrouvaient pas d'association significative (cf. Tableaux 3 à 5). Ces nombreuses variations peuvent en partie s'expliquer par la variabilité des méthodes de détection et des cohortes de patients étudiées. Les objectifs des études n'étaient pas toujours les mêmes. Les cohortes de patients ayant eu une prostatectomie radicale étaient évaluées par la récurrence biologique principalement. Sur les cohortes de surveillance active, les critères d'évaluation étaient la survie spécifique et la survie globale. Les variations peuvent également s'expliquer en partie par l'hétérogénéité d'expression de ERG entre les différents foyers tumoraux. Le cancer de prostate est généralement une maladie multifocale

et la présence ou l'absence de réarrangement TMPRSS2-ERG n'est pas forcément uniforme entre les différents foyers, cette hétérogénéité pouvant aller jusqu'à 70% des cas<sup>52,66</sup>. Il semblerait cependant que le réarrangement TMPRSS2-ERG soit par contre uniforme entre les différentes localisations métastatiques d'un cancer de prostate chez un même patient<sup>40</sup>. Cet élément est en faveur d'une expansion clonale d'un foyer tumoral qui serait à l'origine des différentes métastases.

Dans notre étude, les caucasiens présentant un CCL exprimant ERG avaient une survie sans récurrence plus longue ( $p=0,02$ ), comme retrouvé dans certaines études<sup>63,64,65</sup>.

Ces résultats peuvent paraître surprenants compte-tenu de la fonction oncogénique de la protéine ERG. Cependant, l'expression protéique de ERG mesurée par IHC sous-entend non seulement que le gène de fusion TMPRSS2-ERG est présent, mais également qu'il est activé par le RA.

L'expression de ERG dans les cancers prostatiques serait alors le témoin d'une sensibilité androgénique accrue. Or, à l'inverse, il apparaît que les cancers capables de se développer et croître dans un environnement androgénique faible aient un comportement plus agressif<sup>67</sup>.

#### **IV. COLLABORATEURS ET GENES CIBLES DE ERG.**

La forte prévalence du réarrangement TMPRSS2-ERG dans le cancer de prostate pose la question du caractère « *driver* » de cette anomalie. De nombreuses études sur des lignées cellulaires et des modèles animaux retrouvent une implication du réarrangement TMPRSS2-ERG dans les processus de migration et d'invasion cellulaire. Cependant, l'expression du transcrite de fusion ne suffirait pas à elle seule à induire la tumorigenèse<sup>33</sup>. La présence du réarrangement dans environ 20% des lésions précancéreuses de type PINHG est en faveur d'une apparition précoce de l'anomalie. L'étude de He *et al.*<sup>55</sup> sur l'expression de ERG dans des biopsies prostatiques présentant des lésions de PINHG, sans cancer initialement, ne retrouvait pas d'association entre l'expression de ERG et la transformation des lésions de PINHG en adénocarcinome invasif sur les biopsies de surveillance. L'initiation et la progression du cancer de prostate pourraient être provoquées par la coopération entre le réarrangement TMPRSS2-ERG et d'autres anomalies moléculaires, comme la perte de PTEN par exemple.

PTEN (*Phosphatase and TENsin homolog*) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10. Il intervient dans la voie AKT/PI3K impliquée dans l'apoptose et la progression du cycle cellulaire. Dans les cancers de prostate, les délétions ou l'absence d'expression (par mutation « perte de fonction » ou méthylation) de PTEN sont associées à un pronostic défavorable. Les délétions de PTEN seraient associées de façon significative avec la présence de réarrangements TMPRSS2-ERG<sup>68,69</sup>. L'association de ces deux anomalies moléculaires favoriserait la transformation des lésions de PINHG en adénocarcinome invasif.

L'apparition d'anomalie de PTEN serait donc un « *second hit* » chez les patients avec un réarrangement TMPRSS2-ERG, contribuant ainsi à la progression du cancer de prostate. Ces relations entre ERG et PTEN sont également mises en évidence dans l'étude de Bhalla *et al.*<sup>70</sup> qui utilise des techniques d'IHC avec deux anticorps simultanés anti-ERG et anti-PTEN, permettant, sur une seule lame, d'évaluer le profil concernant ces deux anomalies. De telles techniques pourraient être intéressantes dans l'avenir si une classification moléculaire des cancers de prostate est envisagée pour stratifier le risque des patients, et ainsi adapter les conduites thérapeutiques<sup>71</sup>.

L'impact du réarrangement TMPRSS2-ERG sur la migration et l'invasion cellulaire, est en partie expliqué par certains gènes cibles dont l'expression semble régulée par ERG. On peut citer ADAMTS1<sup>69</sup> et CXCR4<sup>72</sup>. CXCR4 est un récepteur chemokine impliqué dans le « *homing* » des cellules tumorales circulantes, permettant leur fixation sur les sites métastatiques. L'expression de CXCR4 est régulée par ERG sur les lignées cellulaires possédant le réarrangement TMPRSS2-ERG<sup>72</sup>.

TFF3, un peptide extracellulaire intervenant dans la migration, l'invasion et l'angiogenèse, semble également régulé par ERG<sup>73</sup>.

L'ostéopontine est une protéine de la matrice extracellulaire. Elle est impliquée dans les mécanismes de remodelage osseux, d'angiogenèse, de croissance tumorale et de métastases. ERG agit sur un promoteur du gène de l'ostéopontine, provoquant son expression<sup>74</sup>.

Les gènes ZEB1 et ZEB2 codent pour un facteur de transcription qui inhibe le gène de l'E-Cadhérine, une molécule d'adhésion intercellulaire. Leur expression dans les cellules présentant un réarrangement TMPRSS2-ERG<sup>32</sup> s'accorde avec l'augmentation du potentiel de migration et d'invasion de ces cellules dans le cadre d'une transition épithélio-mésenchymateuse.

Enfin, EZH2 (*Enhancer of Zeste Homolog 2*) est une enzyme responsable de la méthylation des histones. Elle est associée à des cancers de prostate agressifs, le plus souvent métastatiques<sup>75</sup>. L'expression de ERG dans le cadre de réarrangement TMPRSS2-ERG aurait une action directe sur le gène EZH2, perturbant la voie de différenciation sous l'influence du RA et favorisant celle médiée par EZH2, responsable d'une dédifférenciation des cellules entraînant un phénotype plus agressif<sup>61</sup>.

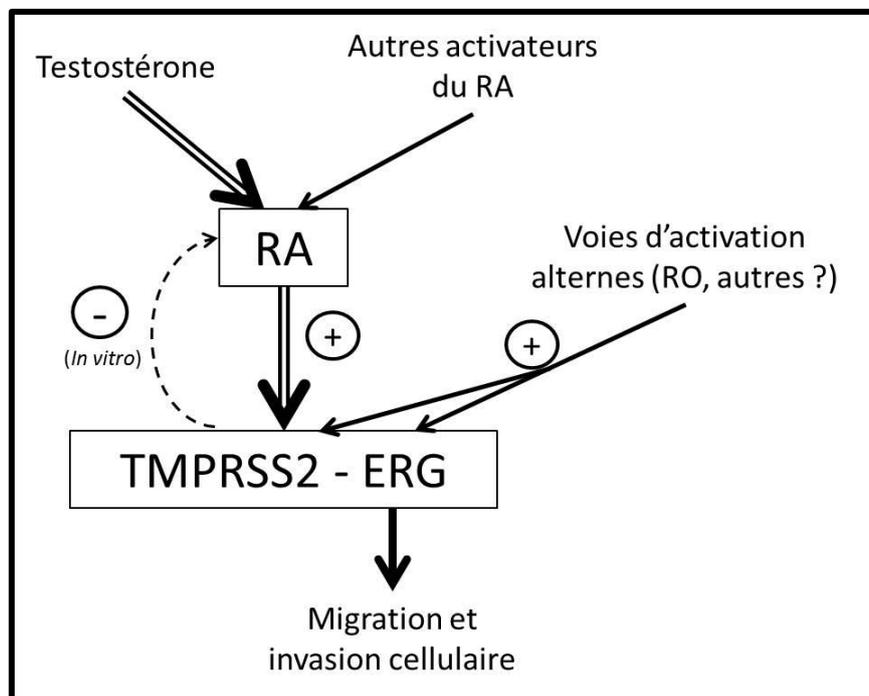
## **V. VOIES D'ACTIVATION ALTERNES.**

Le principal mécanisme d'expression de ERG est la stimulation androgénique. En effet, en cas de réarrangement TMPRSS2-ERG, la portion 5' du gène ERG se retrouve au contact du

gène TMPRSS2 dont l'expression est régulée par les androgènes. La synthèse de ERG devient donc elle-même régulée par les androgènes. Cependant, l'expression de ERG persiste dans certains cancers sous hormonothérapie, suggérant la présence de voies d'activation indépendantes des androgènes.

L'une des hypothèses est la sensibilité des partenaires de fusion de ERG aux œstrogènes, par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  ( $ER\alpha$ )<sup>44,76</sup>. En effet, la lignée cellulaire NCI-H660 possède le réarrangement TMPRSS2-ERG, exprime les récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , et ne possède pas de récepteur aux androgènes. Les effets agonistes  $ER\alpha$  stimulent l'expression de ERG, alors que la stimulation des  $ER\beta$  l'inhibe. Cette découverte pourrait être l'un des éléments expliquant la progression des tumeurs dans un contexte de suppression androgénique. Des études *in vivo* sont cependant à mettre en place afin d'évaluer l'importance de ces récepteurs aux œstrogènes dans des cellules possédant le RA, avant d'envisager de nouvelles applications thérapeutiques des antagonistes  $ER\alpha$  et des agonistes  $ER\beta$  dans le cancer de prostate avec réarrangement TMPRSS2-ERG.

Aux vues de ces éléments, nous pouvons proposer le schéma d'activation suivant :



**Figure 20 - Illustration des relations entre le réarrangement TMPRSS2-ERG et le RA (RA = récepteur aux androgènes, RO = récepteur aux œstrogènes)**

## **VI. UTILISATION POTENTIELLE DE L'IHC ANTI-ERG DANS LE CANCER DE PROSTATE.**

***Diagnostic :*** Le réarrangement TMPRSS2-ERG est spécifique des lésions tumorales malignes en pathologie prostatique. Il n'est pas retrouvé dans des lésions bénignes comme l'atrophie ou l'hyperplasie bénigne de prostate, ni dans le tissu prostatique normal non tumoral. Cette spécificité rend cette détection intéressante dans le cadre du dépistage du

cancer de prostate. Des techniques de PCR ont permis de mettre en évidence de façon fiable, la présence du réarrangement dans des cellules tumorales présentes dans les urines, avec une bonne corrélation avec la présence de cancer. La spécificité de plus de 90% est largement supérieure à celle du taux de PSA<sup>31,35</sup>. La sensibilité de ces tests est cependant limitée par la prévalence du réarrangement dans les cancers de prostate, soit environ 50%<sup>51</sup>. Cette détection urinaire non invasive du réarrangement TMPRSS2-ERG pourrait cependant, à l'avenir, être incluse dans les méthodes de dépistage du cancer de prostate.

**Pronostic :** La variabilité d'une étude à l'autre de l'impact pronostique de la présence du réarrangement ne permet pas, dans l'état actuel des choses, de retenir le réarrangement TMPRSS2-ERG comme un élément qui permettrait de différencier les cancers de prostate indolents des cancers agressifs.

# ANNEXES

## ANNEXE 1

### Compte-rendu standardisé pour les biopsies prostatiques.



#### Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique : 1- Biopsies prostatiques

Nom : _____	Prénom : _____	Né(e) le : __/__/____
N° de dossier (IPP) : _____	N° d'examen : _____	
Préleveur : _____	Pathologiste : _____	
Date d'intervention: __/__/__	Date du Compte rendu : _____	
Code postal domicile : _____	Code postal commune de naissance : _____	

#### Renseignements cliniques

PSA total : \_\_ ng / ml      Stade clinique (TR) : \_\_

Traitement : non  oui  Si oui **MD1**

Biopsies antérieures : non  oui  Si oui résultats : **MD2**

#### Examen microscopique

Siège des biopsies	Nombre de biopsies positives <sup>1</sup>	Nombre de biopsie par site	Longueur de la biopsie(s)	Longueur de cancer	Gradé (x + y)	Capsule	Engainement des filets nerveux	Autre lésion
Apex droit						MD4	MD5	MD6
Milieu droit						MD4	MD5	MD6
Base droite						MD4	MD5	MD6
<b>Total à droite</b>						MD4	MD5	MD6
Apex gauche						MD4	MD5	MD6
Milieu gauche						MD4	MD5	MD6
Base gauche						MD4	MD5	MD6
<b>Total à gauche</b>						MD4	MD5	MD6
Autre site <b>MD3<sup>2</sup></b>						MD4	MD5	MD6

**Emboles vasculaires** : oui  non

#### Etude immunohistochimique

Anticorps (Clone, Dilution): CK 903 = \_\_/\_\_ CK 5/6 = \_\_/\_\_ P63 = \_\_/\_\_ P504s = \_\_/\_\_

Résultats : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Items:** items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**MD** : renvoi au menu déroulant correspondant

<sup>1</sup> Si 0 à l'ensemble des lignes de la colonne « Nombre de biopsies positives » du tableau, les 5 colonnes suivantes s'effacent

<sup>2</sup> Si Anastomose uréthro-vésicale est sélectionnée comme autre site, les lignes 2 à 8 et les colonnes 5 et 6 s'effacent.



## Menus déroulants

### **MD1 : Traitements antérieurs**

1. Hormonothérapie
2. Inhibiteur 5  $\alpha$  réductase
3. Chimiothérapie
4. Radiothérapie externe
5. Curiothérapie
6. Chirurgie
7. IFU

### **MD2 : Résultats biopsies antérieures**

1. Normal
2. Inflammation
3. PIN de haut grade
4. Foyer suspect

### **MD3 : Autres signes des biopsies**

1. Vésicules séminales droites
2. Vésicules séminales gauches
3. Nodule
4. Zone transitionnelle
5. Anastomose uréthro-vésicale

### **MD4 : Capsule**

1. Absente
2. Saine
3. Infiltrée non dépassée
4. Dépassée

### **MD5 : Enveloppement des filets nerveux**

1. Filets nerveux absents
2. Filets nerveux présents sains
3. Intra prostatique
4. Extra capsulaire

### **MD6 : Autre lésion**

1. Non
2. Inflammation
3. PIN de haut grade
4. Foyer suspect

### **MD7 : Autre diagnostic**

1. Adénocarcinome atrophique
2. Adénocarcinome ductal
3. Carcinome neuro-endocrine
4. Carcinome à cellules spumeuses
5. Carcinome mucineux
6. Carcinome basaloïde
7. Autre

## ANNEXE 2

### Compte-rendu standardisé pour les prostatectomies radicales.



#### Compte rendu-fiche standardisé en pathologie cancérologique : 2 - Prostatectomie radicale

Nom : _____	Prénom : _____	Né(e) le : __/__/____
N° de dossier (IPP) : _____	N° d'examen : _____	
Préleveur : _____	Pathologiste : _____	
Date d'intervention: __/__/____	Date du Compte rendu : _____	
Code postal domicile : _____	Code postal commune de naissance : _____	

#### Renseignements cliniques

PSA total : __ ng / ml	Stade clinique (TR) : __	Antécédents familiaux : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>
Traitement antérieur : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Si oui MD1		
Biopsies : nombre de biopsies positives/nombre de biopsies : __/ __		
score de Gleason: __ = __ + __		

#### Technique chirurgicale

Rétropubienne <input type="checkbox"/>	Coelioscopie <input type="checkbox"/>	Périnéale <input type="checkbox"/>
Préservation des bandelettes : non <input type="checkbox"/>	droite <input type="checkbox"/>	gauche <input type="checkbox"/>
Préservation du col : non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	
Conservation des vésicules séminales : non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	
Incision capsulaire iatrogène: non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	
Prélèvements pour congélation : non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>		

Examen extemporané : non  oui  Nom du pathologiste : \_\_\_\_\_

#### Ganglions

Localisation	Nombre ganglions positifs/ Nombre de ganglions total	Nombre de micrométastases	Effraction capsulaire (oui / non)	Concordance examen définitif (oui / non)
IO droits				
IO gauches				
Autre				

#### Limites chirurgicales

Localisation MD2	Résultat (négative / positive)
------------------	--------------------------------

#### Examen macroscopique

Poids : __ g	Hauteur : __ cm	Largeur : __ cm	Antéro-postérieur : __ cm
Technique d'inclusion : totale <input type="checkbox"/> sub-totale <input type="checkbox"/> Nombre de blocs : __ Méga cassettes <input type="checkbox"/>			
Fixateur : formol <input type="checkbox"/> Bouin <input type="checkbox"/> AFA <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/>			

#### Examen microscopique

Tumeur résiduelle : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Foyer principal : localisation MD3	
Grand axe : __	Score de Gleason : __ ( __ + __ ) % de grade 4 / 5 : __ %
Foyer secondaire le plus péjoratif : localisation MD3	
Grand axe : __	Score de Gleason : __ ( __ + __ ) % de grade 4 / 5 : __ %

**Items :** items identifiés comme indispensables à la prise de décision en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
**MD :** renvoi au menu déroulant correspondant



## Menus déroulants

### MD1 : Traitements antérieurs

1. Hormonothérapie
2. Inhibiteur 5 alpha réductase
3. Chimiothérapie
4. Radiothérapie externe
5. Curiethérapie
6. Chirurgie
7. IFU
8. Résection trans-urétrale de prostate
9. Instillations intravésicales

### MD2 : Localisation des marges

1. Postérolatérale droite
2. Postérolatérale gauche
3. Apex
4. Col

### MD3 : Topographie

1. Lobe droit
2. Lobe gauche
3. Apex
4. Base
5. Antérieur
6. Zone de transition
7. Postérolatéral

### MD4 : Localisation

1. Droit
2. Gauche
3. Apex
4. Base
5. Antérieur
6. Postérolatéral
7. Col
8. Vésicules séminales

### MD5 : Autres types histologiques

1. Adénocarcinome atrophique
2. Adénocarcinome ductal
3. Carcinome neuro-endocrine
4. Carcinome à cellules spumeuses
5. Carcinome mucineux
6. Carcinome basaloïde
7. Autre



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## **RESUME**

**Introduction :** dans la dernière décennie, des réarrangements géniques ont été mis en évidence en association avec le cancer de prostate (CaP). Le plus fréquent est la fusion TMPRSS2-ERG, spécifique du CaP, retrouvée dans environ 50% des cas. L'expression du gène TMPRSS2 est régulée par le récepteur aux androgènes (RA). Sa fusion avec l'oncogène ERG entraîne une expression de la protéine ERG dans le tissu tumoral. La valeur pronostique de cette expression reste, à ce jour, très controversée.

**Objectifs :** dans cette étude, nous avons recherché des variations de l'expression de ERG en fonction du stade de progression tumorale ; et en fonction, dans les CaP cliniquement localisés (CCL), de l'ethnie, de l'expression du RA, du score de Gleason et du stade pT. Nous avons ensuite déterminé l'impact pronostique de l'expression de ERG, dans des CCL traités chirurgicalement (survie sans récurrence) et dans des cancers résistants à la castration (survie globale).

**Matériels et Méthodes :** l'évaluation de l'expression de ERG et du RA a été réalisée par étude immunohistochimique sur des blocs de *tissue microarray* contenant des prélèvements de tissu prostatique normal (n=57), de PIN de haut grade (n=57), de CCL (n=299), de métastases (n=17) et de cancers de prostate résistants à la castration (CPRC) (n=41).

**Résultats :** ERG était exprimé dans 17,5% des PIN de haut grade, 33% des CCL caucasiens, 53% des métastases et 29% des CPRC. Il n'était jamais exprimé dans le tissu prostatique normal. L'expression de ERG était significativement augmentée dans les stades pT3 comparés aux pT2 ( $p=0,03$ ), et dans les métastases comparées aux CCL ( $p=0,03$ ). Cette expression de ERG était également plus importante chez les caucasiens comparée aux antillais (33% versus 11,5%,  $p=0,001$ ). Elle était étroitement associée à l'expression du RA ( $p<0,05$ ).

Dans un sous-groupe de patients caucasiens avec un CCL traité par prostatectomie, et appariés 1 à 1 pour l'âge, le taux de PSA pré opératoire, le score de Gleason et le stade pTNM, l'expression de ERG était corrélée avec une meilleure survie sans récurrence ( $p=0,02$ ).

Dans les CPRC, l'expression de ERG était corrélée à une survie globale plus longue ( $p=0,04$ ).

**Discussion :** l'expression de ERG dans environ 20% des lésions de PIN de haut grade est en faveur de l'apparition précoce de l'anomalie. Nous retrouvons une augmentation de l'expression de ERG en fonction des stades de progression du cancer prostatique, suggérant, comme cela a été démontré *in vitro*, que certains gènes cibles de ERG soient fortement impliqués dans la migration des cellules tumorales.

Par contre, bien que cela puisse sembler paradoxal, nous retrouvons, comme certaines études précédentes, un impact pronostique favorable de l'expression de ERG à la fois en termes de survie sans récurrence après prostatectomie radicale, et en termes de survie globale dans les CPRC. Cela peut être expliqué par le fait que l'expression de la protéine ERG dans le cancer de prostate reflète non seulement la présence du gène de fusion TMPRSS2-ERG, mais également et surtout l'activation de ce gène de fusion par le RA. L'expression de ERG dans les cancers de prostate serait donc le témoin d'un environnement et d'une sensibilité androgénique élevée, et donc entre autre, d'une meilleure réponse à la suppression androgénique.

Nous avons également retrouvé une expression significativement moins fréquente de la protéine ERG chez les patients antillais comparé aux caucasiens, comme cela avait été déjà mis en évidence chez les patients afro-américains, soulignant les différences biologiques du cancer de prostate en fonction des groupes ethniques.

La compréhension de l'implication des gènes de fusion et de ERG dans le cancer de prostate nécessitera, entre autres, l'analyse des interactions entre ERG et ses potentiels partenaires, et la détermination plus précise des gènes cibles.

**Mots clés :** cancer, prostate, fusion TMPRSS2-ERG, ERG, immunohistochimie.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 
- 1 McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.
  - 2 Taichman RS, Loberg RD, Mehra R, Pienta KJ. The evolving biology and treatment of prostate cancer. *J. Clin. Invest.* 2007;117(9):2351-2361.
  - 3 Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Juin 2011. Detailed results and comments [Internet]. [cité 07 06 2011 ]; Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers>
  - 4 Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;91(12):1017-1024.
  - 5 Cancel-Tassin G, Cussenot O. Genetic susceptibility to prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(9):1380-1385.
  - 6 Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(3):1112-1120.
  - 7 Schulman CC, Ekane S, Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology*. 2001;58(3):318-334.
  - 8 Wei MY, Giovannucci EL. Lycopene, Tomato Products, and Prostate Cancer Incidence: A Review and Reassessment in the PSA Screening Era. *J Oncol.* 2012;2012:271063.
  - 9 Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(3):170-183.
  - 10 Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(9):910-919.
  - 11 Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010: Cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2010;20, Supplément 4:S217-S251.
  - 12 Hoogendam A, Buntinx F, De Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract.* 1999;16(6):621-626.
  - 13 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004720.

---

14 Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(2):70-98.

15 Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542-1547.

16 Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA.* 1992;267(16):2215-2220.

17 Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS, Inoue LYT, Thompson IM. Is prostate-specific antigen velocity useful in early detection of prostate cancer? A critical appraisal of the evidence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99(20):1510-1515.

18 Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004.

19 Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005;29(9):1228-1242.

20 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition. Wiley-Blackwell; 2010.

21 D'Amico AV, Wu Y, Chen MH, Nash M, Renshaw AA, Richie JP. Perineural invasion as a predictor of biochemical outcome following radical prostatectomy for select men with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 2001;165(1):126-129.

22 Ouzaid I, Ravery V, Pouessel D, Culine S. [Novel agents for the therapy of castration-resistant prostate cancer: overview of pivotal studies and new strategies to come]. *Prog. Urol.* 2013;23(1):1-7.

23 Spahn M, Joniau S. Positive Surgical Margin at Radical Prostatectomy: Futile or Surgeon-dependent Predictor of Prostate Cancer Death? *European Urology* [Internet]. [cité 4 mars 2013]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283812010160>

24 Swanson GP, Yu C, Kattan MW, Hermans MR. Validation of postoperative nomograms in prostate cancer patients with long-term follow-up. *Urology.* 2011;78(1):105-109.

25 Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer.* 2008;113(11):3075-3099.

---

26 Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun X-W, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310(5748):644-648.

27 Rubio-Briones J, Fernández-Serra A, Calatrava A, García-Casado Z, Rubio L, Bonillo MA, et al. Clinical implications of TMPRSS2-ERG gene fusion expression in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J. Urol*. 2010;183(5):2054-2061.

28 Perner S, Mosquera J-M, Demichelis F, Hofer MD, Paris PL, Simko J, et al. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am. J. Surg. Pathol*. 2007;31(6):882-888.

29 Mackinnon AC, Yan BC, Joseph LJ, Al-Ahmadie HA. Molecular biology underlying the clinical heterogeneity of prostate cancer: an update. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2009;133(7):1033-1040.

30 Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt MJ, Lis RT, Stack EC, et al. The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1497-1509.

31 Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, Jenster G, Nam RK, Rubin MA, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur. Urol*. 2009;56(2):275-286.

32 Leshem O, Madar S, Kogan-Sakin I, Kamer I, Goldstein I, Brosh R, et al. TMPRSS2/ERG promotes epithelial to mesenchymal transition through the ZEB1/ZEB2 axis in a prostate cancer model. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e21650.

33 Tomlins SA, Laxman B, Varambally S, Cao X, Yu J, Helgeson BE, et al. Role of the TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer. *Neoplasia*. 2008;10(2):177-188.

34 Casey OM, Fang L, Hynes PG, Abou-Kheir WG, Martin PL, Tillman HS, et al. TMPRSS2-driven ERG expression in vivo increases self-renewal and maintains expression in a castration resistant subpopulation. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41668.

35 Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2008;8(7):497-511.

36 Attard G, Clark J, Ambrosine L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P, et al. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. *Oncogene*. 2008;27(3):253-263.

37 Demichelis F, Fall K, Perner S, Andrén O, Schmidt F, Setlur SR, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26(31):4596-4599.

- 
- 38 Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, Simmerman K, LaFargue C, Esgueva R, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients. *Prostate*. 2011;71(5):489-497.
- 39 Furusato B, Van Leenders GJHL, Trapman J, Kimura T, Egawa S, Takahashi H, et al. Immunohistochemical ETS-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: diagnostic use in Japanese prostate cancer patients. *Pathol. Int.* 2011;61(7):409-414.
- 40 Mehra R, Tomlins SA, Yu J, Cao X, Wang L, Menon A, et al. Characterization of TMPRSS2-ETS gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2008;68(10):3584-3590.
- 41 Mosquera J-M, Perner S, Demichelis F, Kim R, Hofer MD, Mertz KD, et al. Morphological features of TMPRSS2-ERG gene fusion prostate cancer. *J. Pathol.* 2007;212(1):91-101.
- 42 Esgueva R, Perner S, J LaFargue C, Scheble V, Stephan C, Lein M, et al. Prevalence of TMPRSS2-ERG and SLC45A3-ERG gene fusions in a large prostatectomy cohort. *Mod. Pathol.* 2010;23(4):539-546.
- 43 Maher CA, Palanisamy N, Brenner JC, Cao X, Kalyana-Sundaram S, Luo S, et al. Chimeric transcript discovery by paired-end transcriptome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009;106(30):12353-12358.
- 44 Pflueger D, Rickman DS, Sboner A, Perner S, LaFargue CJ, Svensson MA, et al. N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1) is fused to ERG in prostate cancer. *Neoplasia*. 2009;11(8):804-811.
- 45 Furusato B, Tan S-H, Young D, Dobi A, Sun C, Mohamed AA, et al. ERG oncoprotein expression in prostate cancer: clonal progression of ERG-positive tumor cells and potential for ERG-based stratification. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(3):228-237.
- 46 Park K, Tomlins SA, Mudaliar KM, Chiu Y-L, Esgueva R, Mehra R, et al. Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia*. 2010;12(7):590-598.
- 47 Minner S, Luebke AM, Kluth M, Bokemeyer C, Jänicke F, Izbicki J, et al. High level of Ets-related gene expression has high specificity for prostate cancer: a tissue microarray study of 11 483 cancers. *Histopathology*. 2012;61(3):445-453.
- 48 Falzarano SM, Zhou M, Carver P, Tsuzuki T, Simmerman K, He H, et al. ERG gene rearrangement status in prostate cancer detected by immunohistochemistry. *Virchows Arch.* 2011;459(4):441-447.
- 49 Minner S, Gärtner M, Freudenthaler F, Bauer M, Kluth M, Salomon G, et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers. *Mod. Pathol.* 2012;

---

50 Rosen P, Pfister D, Young D, Petrovics G, Chen Y, Cullen J, et al. Differences in frequency of ERG oncoprotein expression between index tumors of Caucasian and African American patients with prostate cancer. *Urology*. 2012;80(4):749-753.

51 Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2007;13(17):5103-5108.

52 Mehra R, Han B, Tomlins SA, Wang L, Menon A, Wasco MJ, et al. Heterogeneity of TMPRSS2 gene rearrangements in multifocal prostate adenocarcinoma: molecular evidence for an independent group of diseases. *Cancer Res*. 2007;67(17):7991-7995.

53 Scheble VJ, Braun M, Beroukhi R, Mermel CH, Ruiz C, Wilbertz T, et al. ERG rearrangement is specific to prostate cancer and does not occur in any other common tumor. *Mod. Pathol*. 2010;23(8):1061-1067.

54 Mosquera J-M, Perner S, Genega EM, Sanda M, Hofer MD, Mertz KD, et al. Characterization of TMPRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications. *Clin. Cancer Res*. 2008;14(11):3380-3385.

55 He H, Osunkoya AO, Carver P, Falzarano S, Klein E, Magi-Galluzzi C, et al. Expression of ERG protein, a prostate cancer specific marker, in high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): lack of utility to stratify cancer risks associated with HGPIN. *BJU International*. 2012;110(11b):E751-E755.

56 Bismar TA, Dolph M, Teng L-H, Liu S, Donnelly B. ERG protein expression reflects hormonal treatment response and is associated with Gleason score and prostate cancer specific mortality. *Eur. J. Cancer*. 2012;48(4):538-546.

57 Minner S, Enodien M, Sirma H, Luebke AM, Krohn A, Mayer PS, et al. ERG status is unrelated to PSA recurrence in radically operated prostate cancer in the absence of antihormonal therapy. *Clin. Cancer Res*. 2011;17(18):5878-5888.

58 Hoogland AM, Jenster G, Weerden WM van, Trapman J, Kwast T van der, Roobol MJ, et al. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Modern Pathology*. 2012;25(3):471-479.

59 Chaux A, Albadine R, Toubaji A, Hicks J, Meeker A, Platz EA, et al. Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. *Am. J. Surg. Pathol*. 2011;35(7):1014-1020.

60 Cai C, Wang H, Xu Y, Chen S, Balk SP. Reactivation of androgen receptor-regulated TMPRSS2:ERG gene expression in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2009;69(15):6027-6032.

- 
- 61 Yu J, Yu J, Mani R-S, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*. 2010;17(5):443-454.
- 62 Nam RK, Sugar L, Yang W, Srivastava S, Klotz LH, Yang L-Y, et al. Expression of the TMPRSS2:ERG fusion gene predicts cancer recurrence after surgery for localised prostate cancer. *Br. J. Cancer*. 2007;97(12):1690-1695.
- 63 Hermans KG, Boormans JL, Gasi D, van Leenders GJHL, Jenster G, Verhagen PCMS, et al. Overexpression of prostate-specific TMPRSS2(exon 0)-ERG fusion transcripts corresponds with favorable prognosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2009;15(20):6398-6403.
- 64 Petrovics G, Liu A, Shaheduzzaman S, Furusato B, Furusato B, Sun C, et al. Frequent overexpression of ETS-related gene-1 (ERG1) in prostate cancer transcriptome. *Oncogene*. 2005;24(23):3847-3852.
- 65 Saramäki OR, Harjula AE, Martikainen PM, Vessella RL, Tammela TLJ, Visakorpi T. TMPRSS2:ERG fusion identifies a subgroup of prostate cancers with a favorable prognosis. *Clin. Cancer Res*. 2008;14(11):3395-3400.
- 66 Furusato B, Gao C-L, Ravindranath L, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Mapping of TMPRSS2-ERG fusions in the context of multi-focal prostate cancer. *Mod. Pathol*. 2008;21(2):67-75.
- 67 Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J. Endocrinol. Invest. mars* 2011;34(3):232-243.
- 68 Han B, Mehra R, Lonigro RJ, Wang L, Suleman K, Menon A, et al. Fluorescence in situ hybridization study shows association of PTEN deletion with ERG rearrangement during prostate cancer progression. *Mod. Pathol*. 2009;22(8):1083-1093.
- 69 Carver BS, Tran J, Gopalan A, Chen Z, Shaikh S, Carracedo A, et al. Aberrant ERG expression cooperates with loss of PTEN to promote cancer progression in the prostate. *Nat. Genet*. 2009;41(5):619-624.
- 70 Bhalla R, Kunju LP, Tomlins SA, Christopherson K, Cortez C, Carskadon S, et al. Novel dual-color immunohistochemical methods for detecting ERG-PTEN and ERG-SPINK1 status in prostate carcinoma. *Mod. Pathol*. 2013;26(6):835-848.
- 71 Lapointe J, Li C, Giacomini CP, Salari K, Huang S, Wang P, et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res*. 2007;67(18):8504-8510.
- 72 Cai J, Kandagatla P, Singareddy R, Kropinski A, Sheng S, Cher ML, et al. Androgens Induce Functional CXCR4 through ERG Factor Expression in TMPRSS2-ERG Fusion-Positive Prostate Cancer Cells. *TranslOncol*. 2010;3(3):195-203.

---

73 Rickman DS, Chen Y-B, Banerjee S, Pan Y, Yu J, Vuong T, et al. ERG cooperates with androgen receptor in regulating trefoil factor 3 in prostate cancer disease progression. *Neoplasia*. 2010;12(12):1031-1040.

74 Flajollet S, Tian TV, Flourens A, Tomavo N, Villers A, Bonnelye E, et al. Abnormal expression of the ERG transcription factor in prostate cancer cells activates osteopontin. *Mol. Cancer Res*. 2011;9(7):914-924.

75 Yang YA, Yu J. EZH2, an epigenetic driver of prostate cancer. *Protein Cell*. 2013;4(5):331-341.

76 Setlur SR, Mertz KD, Hoshida Y, Demichelis F, Lupien M, Perner S, et al. Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 2008;100(11):815-825.