



Thèse

2019

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Précision des biopsies standardisées à 12 noyaux par rapport aux biopsies non-standardisées pour la détection du cancer de la prostate de grade Epstein 5 par rapport à l'histologie des échantillons après prostatectomie radicale

Wuernschimmel, Christoph Matthias

How to cite

WUERNSCHIMMEL, Christoph Matthias. Précision des biopsies standardisées à 12 noyaux par rapport aux biopsies non-standardisées pour la détection du cancer de la prostate de grade Epstein 5 par rapport à l'histologie des échantillons après prostatectomie radicale. Doctoral Thesis, 2019. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:126529

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:126529>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:126529](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:126529)

Section de médecine Clinique

Département de Chirurgie

Service d'Urologie

Thèse préparée sous la direction du Prof. Dr. med. A. Mattei et la co-direction du Prof. Dr. med. Ch. Iselin

Précision des biopsies standardisées à 12 noyaux par rapport aux biopsies non-standardisées pour la détection du cancer de la prostate de grade Epstein 5 par rapport à l'histologie des échantillons après prostatectomie radicale.

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de

Docteur en médecine

par

Christoph WÜRN SCHIMMEL

de

Leoben, Austria

Thèse n°10963

Hamburg, Novembre 2019

Table des Matières

1. Introduction	3 - 7
2. Publication originale	8 - 12
3. Discussion	13 - 20
4. Références	20 - 21

1. Introduction:

Le carcinome prostatique est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes dans le monde et est responsable d'environ 15% de tous les diagnostics de cancer (1). Étant donné que le cancer de la prostate au stade précoce est un cancer plutôt indolent avec des tendances de croissance lente, la maladie évolutive n'est dans la plupart des cas découverte que tardivement avec l'apparition de symptômes locaux ou une métastase osseuse accompagnée d'une douleur osseuse correspondante. La découverte de l'antigène prostatique spécifique (PSA) par Wang et Valenzuela en 1970 a été une étape importante vers la détection précoce du cancer de la prostate (2). Chez les patients présentant un taux d'PSA constamment élevé, malgré l'exclusion d'autres causes d'augmentation du taux d'PSA, telles qu'une inflammation prostatique aiguë ou chronique ou la présence d'une hyperplasie bénigne sévère de la prostate, un lien avec la présence du cancer de la prostate a été établi tôt (3). Lors du soupçon d'un carcinome prostatique, la procédure standard de confirmation du diagnostic, est la biopsie de la prostate. En tant que particularité anatomique, dans 75% des cas de cancer de la

prostate, seule la zone périphérique sensible à la testostérone est atteinte; une infiltration tumorale complète de la prostate y compris la zone centrale et la zone de transition est plus rare. Cette répartition au sein de la prostate peut être due au fait que le cancer de la prostate est généralement une tumeur sensible à la testostérone et que la zone périphérique de la prostate lui offre des conditions de croissance plus appropriées(4). En raison de cette particularité anatomique, il n'est pas toujours possible d'obtenir une image précise de l'étendue réelle du cancer au moyen de biopsies à l'aiguille. Suite aux lignes directrices de l'Association Européenne d'Urologie (EAU), la méthode recommandée pour l'établissement du diagnostic, est la biopsie de la prostate à 12 prélèvements par voie transrectale ou transpérinéale, guidée par échographie suivant une norme prédéfinie (5). Cette norme inclut les différentes zones anatomiques de la prostate: l'apex, le milieu et la base. De chaque zone, une partie médiane et une partie latérale de la région périphérique doivent être ponctionnées de chaque côté de la prostate. Cette approche standardisée permet d'atteindre toutes les zones les plus fréquemment touchées par le cancer et d'assurer ainsi une estimation réaliste de la charge tumorale. L'examen histologique des échantillons prélevés par biopsie, classe ensuite l'agressivité de la tumeur suivant différentes configurations et morphologies glandulaires d'après le score de Gleason décrit

par Donald Gleason en 1966, qui classe les gradings de Gleason en fonction de leur degré de différenciation (6). La classification Gleason est échelonnée du grade 1 au grade 5, le premier étant un tissu glandulaire hautement différencié et le dernier, une variante indifférenciée présentant la plus grande agressivité. Le score de Gleason se calcule par addition de deux grades, donc du schéma de croissance le plus répandu et des proportions les moins différenciées (par exemple, $3 + 4 = 7$). Récemment, la Société internationale de pathologie urologique, "International Society of Urological Pathology" (ISUP) a recommandé une classification didactiquement plus simple du score de Gleason en 5 niveaux dépendant du score de Gleason: (niveaux d'Epstein), Epstein 1 représentant le score le plus bas de Gleason et Epstein 5 le moins favorable (7). Par conséquent, un score de Gleason $3 + 3 = 6$ (histologie oncologique la plus favorable) correspondrait dans la nouvelle nomenclature, au niveau Epstein 1 et le score de Gleason $4 + 5 = 9$, $5 + 4 = 9$ ou $5 + 5 = 10$ correspondrait au niveau Epstein 5 (histologie oncologique la moins favorable). En fonction d'autres paramètres histologiques, tels que l'étendue de l'infestation par cylindre et le nombre total d'échantillons positifs, une évaluation du risque oncologique, en association avec le taux de l'PSA, peut être personnalisée pour chaque patient. Le classement des risques selon D'Amico fait la distinction entre une constellation

à faible risque, à risque intermédiaire et à risque élevé (8). L'estimation de l'évolution oncologique devient en fonction de cela possible et permet d'évaluer avec le patient, les concepts thérapeutiques appropriés. Cependant, le constat final de l'étendue locale réelle du cancer de la prostate, ne peut se faire que par prostatectomie radicale.

L'hôpital cantonal de Lucerne est un centre hospitalier de traitement chirurgical du cancer de la prostate par prostatectomie radicale en Suisse. Les patients déjà diagnostiqués, sont souvent orientés vers une chirurgie par les urologues en pratique privée. Il s'est avéré, cependant, que souvent la biopsie standardisée de la prostate à 12 noyaux, conforme à la norme EAU, n'était pas réalisée, mais que dans certains cas, moins, voire plus de biopsie, ont été effectuées. L'hôpital cantonal de Lucerne, effectue systématiquement pour le diagnostic, une biopsie à 12 noyaux, conforme à la norme de l'EAU. Le fait de négliger un cancer de la prostate du niveau Epstein 5, très agressif dû à une biopsie inadéquate, induit éventuellement un traitement non approprié pour le patient.

Dans ce contexte et sur la base des données comparatives de patients ayant subi des biopsie à moins de 12 noyaux, à exactement 12 et à plus de 12, une base de données prospective a été créée, sur laquelle s'appuie la réalisation de la présente étude. Cette dernière examine les différences ou similitudes détectables entre le nombre d'échantillons

prélevés et leur signification histologique par rapport à l'histologie définitive, après prostatectomie radicale. En particulier, les points suivants ont été examinés de plus près:

- *Quelles sont les différences dans les taux de détection du cancer de la prostate du niveau Epstein 5 hautement agressif entre les biopsie avec un nombre < 12 noyaux et un nombre >12 noyaux par rapport à la biopsie à 12 noyaux, conforme aux ligne guide de EAU ?*

- *Comment les biopsies préopératoires sont-elles corrélées en matière du classement d'Epstein à l'histologie du spécimen opératoire?*

Accuracy of standardized 12-core template biopsies versus non-standardized biopsies for detection of Epstein Grade 5 prostate cancer regarding the histology of the prostatectomy specimen

Christoph Würnschimmel  | Pietro Grande | Marco Moschini | Matteo Ferrari | Livio Mordasini | Agostino Mattei

Department of Urology, Luzerner
Kantonsspital, Lucerne, Switzerland

Correspondence

Christoph Würnschimmel, MD, Department of
Urology, Luzerner Kantonsspital, 6006
Lucerne, Spitalstrasse, Switzerland.
Email: christoph.wuernschimmel@luks.ch

Objective: To evaluate the effectiveness of EAU Guideline compliant transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsies for detection of highly aggressive Epstein Grade 5 (Gleason Score 9-10) prostate cancer.

Methods: Two hundred ninety-nine patients, treated by radical prostatectomy for prostate cancer, have been prospectively recorded in a database and were evaluated for this study. Pre-operatively, all patients received transrectal ultrasound-guided biopsies according to inhomogeneous templates chosen by the referring urologist. We evaluated the outcomes according to a stratified group-analysis: Group 1 received less than 12 biopsies, Group 2 received more than 12 biopsies, and Group 3 received exactly 12 biopsies, according to the EAU Guidelines template. After surgical removal of the prostate, 12 EAU Guideline-templated biopsies were performed in all prostatectomy specimens, directly after the surgery. Pre-operative and post-operative Epstein Grade 5 biopsy detection rates were thereafter correlated with these prostatectomy specimens.

Results: In prostatectomy specimens, the histology of 12 patients (4.0%) were Epstein Grade 1, 31 patients (10.5%) were Epstein Grade 2, 190 patients (63.5%) were Epstein Grade 3, 27 patients (9%) were Epstein Grade 4, and 39 patients (13%) were Epstein Grade 5. The detection rate of Epstein Grade 5 compared to the radical prostatectomy specimen was: Group 1: 23.0% pre-operatively and 61.5% post-operatively, Group 2: 33.3% pre-operatively and 58.3% post-operatively; and Group 3: 57.1% pre-operatively and 64.2% post-operatively.

Conclusion: Detection rates of highly aggressive Epstein Grade 5 prostate cancer vary considerably according to the biopsy technique. EAU Guideline compliant 12-core template biopsies increase the detection rates of Epstein Grade 5 prostate cancer.

KEYWORDS

prostate cancer, transrectal biopsies, ultrasound-guided

1 | INTRODUCTION

Gleason Score (GS) and international society of urological pathology (ISUP)/Epstein Grade Group classification are commonly accepted

tools to estimate prostate cancer (PCa) aggressiveness based on histological features. Epstein grading according to five groups facilitates the handling of prostate cancer histology for physicians and patients compared to the more complex GS ratings. Epstein Grade

1 (GS 6) PCa is considered as the most favorable while Epstein Grade 5 (GS 9-10) PCa is considered the most adverse phenotype.¹ Epstein Grade 5 PCa is associated with poor cancer specific survival outcomes and has to be treated in a timely manner to improve prognosis.² Five years—biochemical recurrence free (BRF) rates range from 96% for Epstein Grade 1 to only 26% for Epstein Grade 5 PCa. The difference in BRF rates between the two highest-risk groups of Epstein Grade 4 and Epstein Grade 5 still accounts for up to 19%.³ The risk of underdiagnosing high-risk PCa at biopsy is considerable and illustrated by the substantial upgrading-rate in the final histopathological workup of the specimen after radical prostatectomy. The poor correlation of only about 50% between pre-operative biopsies and post-operative specimens has been reported in various publications.⁴⁻¹⁰ The EAU Guidelines recommend to perform a “standardized” 12-core “template biopsy,” as many studies have demonstrated improved cancer detection rates.¹¹

The aim of this study was to evaluate the accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in the detection of Grade 5 Epstein prostate cancers. Routine adherence to the EAU Guideline 12-core template biopsy is often not considered by many urologists. We therefore also assessed the effectiveness of “non-template, non-standardized” biopsies (including less than 12 and more than 12 biopsies) of the same prostate in terms of detecting Epstein Grade 5 cancer.

2 | PATIENTS AND METHODS

Histological grading and tumor stage of 299 PCa specimens were assessed at a tertiary referral center for prostate cancer. All patients were primarily diagnosed with ultrasound-guided transrectal biopsies performed in an outpatient setting at our institution as well as by urologists from other institutions and private practices in Switzerland. All biopsies were included in the analysis, regardless of the number of cores taken to appropriately reflect everyday's clinical routine.

The prostate biopsies were divided in three groups: Group 1 included all patients in whom less than 12 biopsy cores were taken, Group 2 comprised patients in whom more than 12 biopsies were taken, and Group 3 involved all patients with EAU Guidelines compliant 12-core biopsies. All pre-operative biopsies which have been performed at our institution were compliant with the EAU recommendations and thus being categorized in Group 3. According to the official EAU Guidelines template, standardized 12-core biopsies were defined as biopsies aiming for medial and lateral portions in the apical, middle, and basal parts of the peripheral zones on both sides of the gland (Figure 1).¹¹ Histological workup of all biopsy cores (regardless whether they were taken in-house or outside our institution) was done by experienced uropathologists.

Radical prostatectomy (RP) was performed by a single surgeon at our center with a robot-assisted technique. The maximum time frame between diagnosis and surgical treatment was 3 months. After removal of the prostate, standardized EAU Guideline 12-core biopsies were performed under direct sight conditions in all prostatectomy specimens directly in the operating room, before the biopsy tissue was fixed

with formalin. Subsequently the prostate specimen was fixed with formalin and submitted and embedded in toto. All surgical specimens were processed according to standard pathologic procedures. GS was assessed in all biopsy and RP specimens by uropathologists according to ISUP guidelines.¹² The biopsies were taken by the on-table assistant, who was blinded from preliminary diagnostic findings in the MRI or previous biopsy locations and biopsied the prostate immediately after RP according to the previously defined EAU Guideline template (Figure 1). Biopsy and RP-specimen GS were matched with ISUP/Epstein prognostic groups. Tertiary Gleason 5 pattern in GS 3 + 4 = 7 and 4 + 3 = 7 was not considered in this study. Follow-up has been performed according to clinical standards but no specific data has been collected for this study.

2.1 | Statistical analysis

We evaluated the correlation between pre-operative biopsies, the RP specimen and post-operative biopsies. Descriptive statistics of categorical variables focused on frequencies and proportions. Means, medians, and Interquartile Ranges (IQR) were reported for continuously coded variables. Statistical analyses were performed using SPSS v.22.0 (IBM Corp., Armonk, NY) and STATA 13 (Stata Corp., College Station, TX).

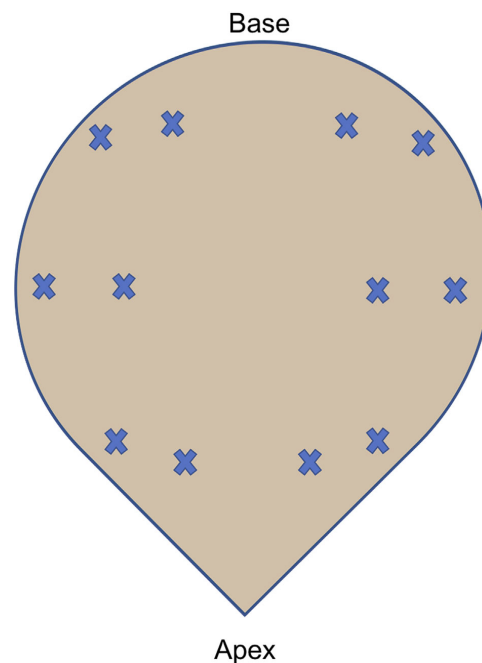


FIGURE 1 EAU Guideline 12-core biopsy template, aiming for medial and lateral portions in the apical, middle, and basal parts of the peripheral zones on both sides of the prostate. This template has been described as “standardized” in this study and was performed on every prostate specimen after RP

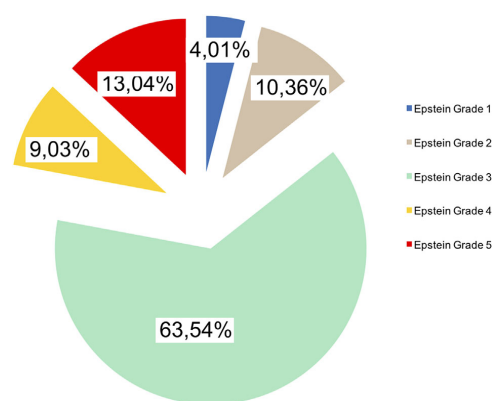


FIGURE 2 Overall distribution of Epstein histology in RP specimens of all 299 patients included in this study. Epstein Grades have been correlated with respective GS

3 | RESULTS

The amount of biopsy cores taken at initial pre-operative diagnosis ranged between 6 and 29 (median 12, mean 12.6, IQR 2). Median/mean pre-operative PSA was 8.9/12.4 µg/L (IQR 8). A total of 113 patients received more than 12 biopsies pre-operatively (median 14, mean 15.1, range 13–29, IQR 3), 76 patients received less than 12 (median 10, mean 9.1, range 6–11, IQR 3), and 110 patients received exactly 12 biopsies pre-operatively. The distribution of post-operative histological grading of all

299 RP-specimens is illustrated in Figure 2. Twelve patients (4.01%) were Epstein Grade 1, 31 patients (10.36%) were Epstein Grade 2, 190 patients (63.54%) were Epstein Grade 3, 27 patients (9.03%) were Epstein Grade 4, and 39 patients (13.04%) were Epstein Grade 5. Pathological tumor stages (pT) in the definitive histology ranged from 2 to 4, with pT2 tumors occurring most frequently (202 patients, 67.55%). Of the higher pT stages, 50 tumors were pT3a (16.72%), 46 tumors were pT3b (15.38%), and one tumor was pT4 (0.3%). The pT4 case was found to infiltrate the pelvic floor, which was not detected in pre-operative scans. Descriptive statistics comparing pT stages to pre- and post-operative distribution of prostate biopsy Epstein Grades as well as a comparison of the radical prostatectomy specimen Epstein Grades with the pre- and post-operative biopsy Epstein Grades can be depicted in Tables 1 and 2. The overall pre-operative detection rate for Epstein Grade 5 cancer (including all groups 1, 2, and 3) was 15 out of 39 patients (38.46%). Comparing the results of all pre-operative groups to the 39 Epstein Grade 5 cases in the radical prostatectomy specimen, pre-operative Group 1 biopsies (<12 biopsies) detected Epstein Grade 5 in 23.0% of cases. Pre-operative Group 2 biopsies (>12 biopsies) detected Epstein Grade 5 in 33.3%. Pre-operative Group 3 biopsies (exactly 12 biopsies) detected Epstein Grade 5 in 57.1%.

All post-operative standardized biopsies detected Epstein Grade 5 cancer in 61.5%. The detection rates were increased by 23.1% when standardized biopsies were taken. Comparing the results of all post-operative standardized biopsies to the results of the pre-operative biopsy groups, detection rates of Epstein Grade 5 were higher in the standardized post-operative approach in all groups. Epstein Grade 5 detection rate of post-operative standardized biopsies in Group 1 was 61.5%. In Group 2, the detection rate of Epstein Grade 5 was 58.3%. In Group 3, the detection rate of Epstein Grade 5 was 64.2%.

TABLE 1 Descriptive statistics of pre- and post-operative biopsy Epstein Grades of 299 patients treated with radical prostatectomy (RP) in regard to the post-operative pathological tumor stage (pT)

pT stage	Overall population (n = 299, 100%)	Pre-operative distribution of PBX-EPG (Grade 1-5)	Post-operative distribution of PBX-EPG (Grade 1-5)
2	202 (67.55%)	EPG 1: 20 pts (9.90%)	EPG 1: 43 pts (22.27%)
		EPG 2: 108 pts (53.46%)	EPG 2: 75 pts (38.86%)
		EPG 3: 73 pts (36.13%)	EPG 3: 74 pts (38.34%)
		EPG 4: 1 pt (0.49%)	EPG 4: 0
		EPG 5: 0	EPG 5: 1 pt (0.51%)
3a	50 (16.72%)	EPG 1: 3 pts (6.00%)	EPG 1: 3 pts (6.12%)
		EPG 2: 1 pt (2.00%)	EPG 2: 13 pts (26.53%)
		EPG 3: 38 pts (76.00%)	EPG 3: 11 pts (22.44%)
		EPG 4: 7 pts (14.00%)	EPG 4: 14 pts (28.57%)
		EPG 5: 1 pt (2.00%)	EPG 5: 8 pts (16.32%)
3b + 4	47 (15.71%)	EPG 1: 1 pt (2.12%)	EPG 1: 2 pts (8.69%)
		EPG 2: 0	EPG 2: 0
		EPG 3: 22 pts (46.80%)	EPG 3: 1 pt (4.34%)
		EPG 4: 10 pts (21.27%)	EPG 4: 5 pts (21.73%)
		EPG 5: 14 pts (29.78%)	EPG 5: 15 pts (65.21%)

EPG, Epstein Grade; PBX, prostate biopsy; pT, pathological tumor stage; pt/pts, patient/patients.

TABLE 2 Definitive Epstein histology of the prostatectomy specimen of 299 patients compared with findings of pre-operative and post-operative biopsies

RP Epstein Grade (1-5)	Overall population (n = 299, 100%)	Distribution of pre-operative PBX-EPG (Grade 1-5)	Distribution of post-operative PBX-EPG (Grade 1-5)
1	12 (4.01%)	EPG 1: 12 pts	EPG 1: 9 pts
		EPG 2: 0	EPG 2: 0
		EPG 3: 0	EPG 3: 0
		EPG 4: 0	EPG 4: 0
		EPG 5: 0	EPG 5: 0
			Cancer detection rate: 75.00%
2	31 (10.36%)	EPG 1: 7 pts	EPG 1: 17 pts
		EPG 2: 24 pts	EPG 2: 10 pts
		EPG 3: 0	EPG 3: 1 pt
		EPG 4: 0	EPG 4: 0
		EPG 5: 0	EPG 5: 0
			Cancer detection rate: 90.32%
3	190 (63.54%)	EPG 1: 0	EPG 1: 21 pts
		EPG 2: 59 pts	EPG 2: 69 pts
		EPG 3: 128 pts	EPG 3: 72 pts
		EPG 4: 3 pts	EPG 4: 2 pts
		EPG 5: 0	EPG 5: 0
			Cancer detection rate: 86.31%
4	27 (9.03%)	EPG 1: 0	EPG 1: 1 pt
		EPG 2: 19 pts	EPG 2: 9 pts
		EPG 3: 4 pts	EPG 3: 9 pts
		EPG 4: 3 pts	EPG 4: 7 pts
		EPG 5: 1 pt	EPG 5: 0
			Cancer detection rate: 96.29%
5	39 (13.04%)	EPG 1: 5 pts	EPG 1: 0
		EPG 2: 7 pts	EPG 2: 0
		EPG 3: 1 pt	EPG 3: 4 pts
		EPG 4: 12 pts	EPG 4: 10 pts
		EPG 5: 14 pts	EPG 5: 24 pts
			Cancer detection rate: 97.43%

EPG, Epstein Grade; PBX, prostate biopsy; RP, radical prostatectomy specimen; pt/pts, patient/patients.

4 | DISCUSSION

Besides digital rectal examination and PSA testing, ultrasound-guided prostate biopsies still represent the gold-standard to diagnose prostate cancer. This study highlights differences in detection rates of high-risk Epstein Grade 5 prostate cancer depending on the number of biopsy cores taken. Our analyses demonstrated a clear superiority of the EAU Guideline 12-core template biopsy compared to "non-standardized" biopsies, especially if less than 12 cores were taken. On the other hand, more than 12 cores did not yield a diagnostic benefit. This might be attributed to the fact that the biopsy operator might tend to leave the "common" template with the additional biopsies, not adhering to the most relevant cancer-bearing peripheral zone of the gland. Sampling

errors must be taken into account as well: Even if the biopsy operator performed a 12-core approach, there was a small chance of tearing of the biopsy cores while being stored and thus mistakenly being categorized in group 2 (>12 biopsy cores). Nevertheless, a standardized 12-cores approach for prostate biopsy is a simple and effective technique to increase safety in terms of detection of high-risk prostate cancer, as already demonstrated earlier.¹³ In our cohort, applying a standardized method yielded a difference in the detection rate of 23.1%. The importance to adhere to a standardized 12-core biopsy regimen is well illustrated in Group 3 where detection rates could be improved remarkably for Epstein Grade 5. However, reliability is also limited in a standardized 12-core biopsy method, even if performed under optimum conditions. The main conclusion of this study therefore

is the high rate of undetected high-risk prostate cancer by ultrasound-guided biopsies. This is of particular importance for patients under Active Surveillance (AS). Potential histological upgrades which would lead to termination of AS might stay undetected and therefore patients are at high risk of developing progressive prostate cancer. The major limitation of our study is the fact, that pre- and post-operative biopsies of the prostate have been performed under different conditions. Compared to transrectal biopsies, a "direct sight" biopsy of the surgically removed prostate may offer a better access especially to the apical zone of the gland. This might have influenced our findings. However, there is no influence on the main conclusion detectable. Finally, this study focused solely on the detection of Epstein Grade 5 cancer and therefore no definitive conclusions can be drawn regarding Epstein Grade 1-4 cancer. Recently the "one-fits-all" regimen has been abandoned in the diagnosis and treatment of PCa patients and was replaced by a more tailored and individual therapeutic approach. In order to decide whether or not a patient might benefit from surgery, every uncertainty concerning possible high-risk situations needs to be diminished as much as possible. For this reason, implementation of diagnostic tools like mpMRI (multiparametric magnetic resonance imaging) and targeted fusion biopsy as a part of more accurate staging must be considered, especially in oncological borderline situations. Some authors stated, that conventional transrectal prostate biopsies might bear the risk of underdiagnosing high-risk prostate cancer and suggested using mpMRI-targeted biopsies, especially for repeat biopsies in AS patients, in order to improve detection of clinically significant PCa.¹⁴ According to results of PROMIS (Prostate MR imaging study), up to 18% more cases of clinically significant cancer might be detected by mpMRI targeted biopsies if compared with conventional ultrasound-guided biopsies. Furthermore, PROMIS revealed that mpMRI has significantly better sensitivity and negative predictive value for clinically relevant prostate cancer compared to conventional biopsies.¹⁵ Although the conventional ultrasound-guided prostate biopsy still remains a crucial primary diagnostic tool in the detection of prostate cancer (besides elevated PSA levels and suspect digital-rectal examination), primary conventional ultrasound-guided biopsies might gradually be replaced by primary targeted mpMRI biopsies in patients at a high risk of bearing aggressive prostate cancer.

5 | CONCLUSION

Detection rates of highly aggressive Epstein Grade 5 prostate cancer vary considerably, depending on the biopsy template used and the number of cores taken. Standardized EAU 12-core template biopsies increase the detection rates of Epstein Grade 5 prostate cancer compared to non-standardized biopsy techniques and should therefore be preferred. Ultimately, patients eligible for AS should be considered for additional diagnostics using mpMRI-fused biopsies or novel biomarkers in order to avoid understaging.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

ORCID

Christoph Würnschimmel  <http://orcid.org/0000-0001-7891-4791>

REFERENCES

1. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol*. 2016;69:428–435.
2. Mossanen M, Krasnow RE, Nguyen PL, Trinh QD, Preston M, Kibel AS. Approach to the patient with high-risk prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2017;44:635–645.
3. Epstein JI. Prostate cancer grade groups correlate with prostate-specific cancer mortality: SEER data for contemporary graded specimens. *Eur Urol*. 2017;71:764–765.
4. Mian BMLD, Moore CK. Role of prostate biopsy schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology*. 2006;67:379–383.
5. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, et al. Trends in distribution and prognostic significance of Gleason grades on radical retropubic prostatectomy specimens between 1989 and 2001. *Cancer*. 2006;106:2630–2635.
6. Melia J, Moseley R, Ball RY, et al. A UK-based investigation of inter- and intra-observer reproducibility of Gleason grading of prostatic biopsies. *Histopathology*. 2006;48:644–654.
7. Kvåle R, Møller B, Wahlqvist R, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int*. 2009;103:1647–1654.
8. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol*. 2008;180:548–552; discussion 552–553.
9. D'Elia C, Cerruto MA, Cioffi A, Novella G, Cavalleri S, Artibani W. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:1145–1149.
10. Audenet F, Rozet F, Resche-Rigon M, et al. Grade group underestimation in prostate biopsy: predictive factors and outcomes in candidates for active surveillance. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e907–e913.
11. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71:618–629.
12. Epstein J, Amin MB, Reuter V, Humphrey P. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:e1–e7.
13. Elabbady AA, Khedr MM. Extended 12-core prostate biopsy increases both the detection of prostate cancer and the accuracy of Gleason score. *Eur Urol*. 2006;49:49–53. discussion 53.
14. Boesen L. Multiparametric MRI in detection and staging of prostate cancer. *Dan Med J*. 2017;64:pii: B5327.
15. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389:815–822.

How to cite this article: Würnschimmel C, Grande P, Moschini M, Ferrari M, Mordasini L, Mattei A. Accuracy of standardized 12-core template biopsies versus non-standardized biopsies for detection of Epstein Grade 5 prostate cancer regarding the histology of the prostatectomy specimen. *The Prostate*. 2018;1–5. <https://doi.org/10.1002/pros.23480>

3. Discussion

La présente étude compare la biopsie de la prostate à 12 noyaux, recommandée par l'EAU, aux biopsies dans lesquelles moins ou plus 12 échantillons ont été prélevés. À ce fin, les échantillons des patients, issus de différents médecins traitants, ont été analysés et comparés à la biopsie de référence à 12 noyaux, respectant les directives de l'EAU, réalisées à l'hôpital cantonal de Lucerne. Suite à cela, tous les échantillons ont été comparés au résultat histopathologique final de la prostate prélevée après prostatectomie radicale. L'évaluation des 299 patients a montré une variance de 6 à 29 échantillons. Plus de 12 échantillons ont été prélevés chez 113 patients et moins de 12 échantillons chez 76 patients. Exactement 12 échantillons ont été prélevés chez 110 patients. Cette étude porte sur le taux de détection du cancer très agressif de la prostate du niveau Epstein 5 par les différentes stratégies de biopsie et soutient avec ses résultats de manière significative le non plus ultra actuel de la biopsie à 12 noyaux, recommandée par l'EAU: une nette supériorité a été démontré dans la détection du cancer de la prostate de niveau Epstein 5 par la biopsie à 12 noyaux selon les directives de

l'EAU par rapport à l'échantillonnage à moins ou à plus de noyaux. Il a en particulier été clairement démontré, qu'une prise de moins de 12 échantillons avait le plus grand impact négatif sur le taux de détection du cancer de la prostate du niveau Epstein 5, avec un taux de détection de 23% comparé à la biopsie de l'EAU à 12 noyaux, qui a montré un taux de détection de 57,1%. La prise de plus de 12 échantillons n'a également montré aucun bénéfice pour le taux de détection du cancer de la prostate de niveau Epstein 5 (33,3%). Bien que la situation des données dans la littérature disponible concernant le nombre plus élevé d'échantillons prélevés et la survenue plus fréquente de complications liées à la biopsie ne soient pas claires, on peut supposer que les prostatites, les septicémies d'origine urologique ou les hémorragies rectales et urogénitales provoquées par la biopsie, peuvent augmenter avec le nombre accru de biopsies (9). Une explication pour un taux de détection inférieur lors d'un échantillonnage de plus de 12 noyaux par rapport à la biopsie EAU à 12 noyaux, pourrait être, que dans l'espoir de détecter le cancer avec une plus haute probabilité, le praticien est plus susceptible de cibler des zones ultrasonographiquement plus visibles pendant la ponction, qui ne se trouvent peut-être pas dans la zone périphérique. Cependant,

cette modification de la technique de biopsie pourrait faire passer à l'arrière-plan l'exécution systématique du modèle proposé par l'EAU, à savoir cibler les zones périphériques de l'apex, du milieu et de la base de la prostate, et ainsi le sous-représenter. Cela pourrait finalement conduire au fait que des zones réellement touchées par le cancer ne soient pas observées pendant la biopsie. Enfin, il convient de noter que la biopsie de la prostate guidée par échographie, quel que soit le sous-groupe, n'est généralement pas fiable dans la détection du cancer de la prostate hautement malin de niveau Epstein 5. Lors de l'analyse portant sur toutes les biopsies préopératoires de l'ensemble de la cohorte, 12,76% de tous les patients ayant reçu en préopératoires un diagnostic de niveau Epstein 1 ont finalement montré un cancer de la prostate de niveau Epstein 5 dans l'histopathologie définitive. Au total, le cancer de la prostate de niveau Epstein 5 a été diagnostiqué chez 13,04% de la cohorte totale dans la zone periferique de la prostate, ce qui correspond à 39 des 299 patients. En préopératoire, cependant, le cancer de la prostate de niveau Epstein 5 a été détecté seulement chez 14 des 39 patients, ce qui correspond à un taux de détection de 35,9%. Les résultats actuels sont d'une importance particulière pour les patients qui, en raison des biopsies

préopératoires, pourraient en fait, prétendre à une surveillance active. Le concept de surveillance active est appliqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate légèrement agressif (Epstein 1). Dans ces cas, une thérapie curative immédiate, par exemple au moyen des méthodes de référence telles qu'une prostatectomie radicale ou d'une radiothérapie externe, n'est pas encore absolument nécessaire, ce qui peut signifier une qualité de vie plus longue et meilleure pour les patients, sans les effets secondaires des traitements respectifs. Cependant, un diagnostic de suivi fiable est une condition préalable importante, en particulier pour les patients sous surveillance active, afin de détecter une croissance progressive à un stade précoce et d'être en mesure de réagir en conséquence.

Avec les progrès techniques de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la biopsie par fusion de l'ultrason de la prostate avec IRM a pu récemment faire ses preuves avec ses images multiparamétriques à haute résolution pouvant être utilisées afin d'identifier des zones de la prostate soupçonnées d'être cancéreuses.

Un logiciel de fusion et des dispositifs techniques appropriés peuvent alors être utilisés pour réaliser une biopsie précise de la zone suspecte, ce qui pourrait mener

à un diagnostic plus précis. Certains auteurs donnent à l'IRM multiparamétrique pour l'imagerie diagnostique du cancer de la prostate cliniquement significatif une telle importance, que lors de l'absence de preuve pour la présence d'un cancer de la prostate sur l'IRM, aucune biopsie n'est effectuée. Les auteurs de l'étude comparative multicentrique "PROMIS", qui comparait l'étalon de référence de la biopsie guidée par ultrasons aux capacités diagnostiques de l'IRM multiparamétrique, ont pu démontrer que cette approche exigerait jusqu'à 27% moins de biopsies inutiles, avec une sensibilité supérieure et une valeur prédictive négative supérieure à la biopsie (10). Récemment, une autre étude prospective multicentrique de non-infériorité randomisée ("PRÉCISION") a montré un avantage de la biopsie par fusion IRM par rapport à la biopsie guidée par ultrason standard en termes de taux de détection plus élevés du cancer de la prostate cliniquement significatif dans le contexte du diagnostic primaire (10). On peut donc supposer qu'un changement de paradigme pourrait avoir lieu dans les futures directives, selon lesquelles la biopsie guidée par échographie pourrait être de plus en plus remplacée par la biopsie par fusion IRM, d'autant plus que les progrès techniques des IRM multiparamétriques ne sont pas encore terminés et qu'un potentiel

supplémentaire pourrait être démontré dans l'avenir. Cependant, à l'heure actuelle, l'utilisation de la biopsie par fusion IRM n'est recommandée dans les lignes directrices européennes que pour la biopsie de confirmation / répétée chez les patients sous surveillance active. Un autre point de départ pour une détection améliorée du cancer de la prostate à un stade précoce et permettant ainsi donc de réduire la probabilité d'un cancer de la prostate avancé du niveau Epstein 5, pourrait en plus d'un dépistage rigoureux par le taux de l'PSA être l'utilisation d'une variété de biomarqueurs modernes dans les groupes à risque génétique. La situation des données lors de l'utilisation l'indice de santé de la prostate "Prostate Health Index (PHI)", du "4Kscore", du "SelextMDx" ou du "prostate cancer antigen 3 (PCA3)" sont actuellement les plus prometteuses. Cependant, des études de grande qualité font encore défaut (12). En outre, l'utilisation de ces biomarqueurs est limitée dans la plupart des pays, car ils sont encore associés à des coûts élevés et la disponibilité des tests en dehors des essais cliniques est très limitée. Néanmoins, la mise en en place de ces marqueurs dans les lignes directrices européennes semble progresser lentement, bien que leur potentiel de différenciation entre les patients à risque élevé et les patients à faible risque ne soit

actuellement pas supérieur à celui des tests de risque validés existants tels que le calculateur ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) (5). En résumé, cette étude a prouvé les points suivants:

- *Le cancer de la prostate de niveau Epstein 5 n'est souvent pas détecté par des biopsies échographiques, c'est pourquoi, dans de nombreux cas, il faut supposer une sous-estimation.*

- *Le taux de détection du cancer de la prostate du niveau Epstein 5 dépend de la technique de biopsie: le taux de détection est le plus élevé avec la biopsie EAU standardisée à 12 noyaux (57%). Le taux de détection était le plus faible lors d'un échantillonnage inférieur à 12 noyaux (23%). Le taux de détection lors d'un échantillonnage > 12 noyaux était de 33,3%.*

- *Le besoin de recherche sur l'amélioration de l'imagerie (par exemple par IRM multiparamétrique) et l'évaluation de nouveaux biomarqueurs permettant de*

distinguer les patients à risque élevé et ceux à faible risque a été démontré, en particulier chez patients appropriés pour la surveillance active.

Références

1. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns. GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
2. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., Murphy, G. P. & Chu, T. M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 1979. 17, 159–163
3. Carter, H. et al. Longitudinal evaluation of prostate- specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992. **267**, 2215–2220
4. McNeal, J. E. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*, 1981. **2**, 35–49
5. Mottet, N., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629.
6. Gleason DF., Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.*, 1966 ; **50** ; 125 – 128 .

7. Epstein, J. I. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016, **40**, 244–252
8. Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938.
9. Loeb, S. et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy EUROPEAN UROLOGY 64 (2013) 876–892
10. Ahmed, H. et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*, 2017. 25;389 (10071):815-822
11. Kasivisvanathan, V. et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis *N Engl J Med* 2018; 378:1767-1777
12. Lamy, PJ. et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2018 Dec;4(6):790-803