Cité comme : *Can Urol Assoc J* 2018;12(10Suppl5):S257-70.
<http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.5683>

Session scientifique I Vendredi 9 novembre 2018

The FOXY study: A randomized trial comparing the efficacy and safety of fesoterodine and oxybutynin XL in children with overactive bladder

Elizabeth Naud, Sophie Ramsay, Katherine Moore, Stéphane Bolduc
 Université Laval

Introduction : Oxybutynin has long been the only agent approved for the treatment of overactive bladder (OAB) in children. Considering that some children have a suboptimal response or suffer from intractable side effects, there is a necessity for other medications to gain approval. Our objectives were to assess and compare the efficacy and safety of fesoterodine and oxybutynin XL in the treatment of children with OAB.

Méthodes : We conducted a randomized, double-blind trial with a cross-over design in children with OAB aged 5–14 years. Every child received a daily dose of one of the two study medications (fesoterodine 4 mg or oxybutynin XL 10 mg) for an eight-week period (phase I). After a washout of three days, they did a second eight-week period with the other agent (phase II). The dose could be doubled at mid-period. Four followup visits were scheduled (at weeks 0, 2, 10, and 19). A three-day voiding diary had to be filled out prior to each visit. The efficacy and safety of the anticholinergics were assessed through changes on the voiding diaries, the Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) score, side effects, vital signs, ECG, post-void residual, urinalysis, and blood tests. At the end of the study, children/parents were asked to choose which medication they preferred. If they chose fesoterodine, they were offered to enter an extension consisting of a one-year prolongation with followup visits every four months. At each visit, the safety and efficacy were evaluated as previously described. They also had the opportunity to decrease the dose and even discontinue the medication before the end of the study.

Résultats : A total of 62 patients were enrolled in the study. Patients were either in group 1 (feso in phase I, oxy in phase II) or 2 (oxy in phase I, feso in phase II). Both groups were similar and have evolved in the same manner. All had improvement in the majority of the parameters evaluated at four months. We were not able to demonstrate a significant difference between the two drugs. The differences between the PPBC score of the two drugs was of 0.27, mean voided volume was of 8.6 ml ($p=0.18$), and no difference in daily frequency was noted. All noted side effects were mild or moderate and there were no major adverse events. There seemed to be a few more adverse events with oxybutynin, with an odd ratio of 0.53 (95% confidence interval [CI] 0.26–1.1; $p=0.09$), but occurrence of side effects were the same. The extension phase included 24 patients.

Conclusions : Fesoterodine or oxybutynin XL appear to be effective and safe treatment options for OAB in children. According to our current data, the efficacy and safety of both molecules seems similar.

PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor with radiotherapy in bladder cancer: In situ and abscopal effects

Alexis Rompré-Brodeur^{1,2}, Mina Ayoub², Surashri Shinde², Ciriaco A. Piccirillo², Jan Seuntjens², Jose Joao Mansure², Wassim Kassouf^{1,2}
¹McGill University Health Centre; ²Research Institute of the McGill University Health Centre

Introduction : Radiotherapy is currently used in the treatment of locally advanced urothelial carcinoma and is known to have multiple immunomodulatory effects. Immune-checkpoint inhibition with antibodies targeting programmed cell death 1 (PD-1) and its ligands (PD-L1) were recently approved in the treatment of advanced and metastatic urothelial carcinoma. In few selected cancers, combination of these two modalities has

been reported to have a synergic effect in situ, but also in distant tumours out of the scope of radiation, a phenomenon named the abscopal effect. An abscopal effect has never been demonstrated in urothelial carcinoma.

Méthodes : Murine bladder cancer cells (MB49) were injected subcutaneously in both flanks of C57BL/6 mice subjects. When tumours reached 0.3 cm³, they were randomly assigned to the following treatment: placebo, antiPD-L1 alone, radiation to one flank alone, or combination of radiation+antiPD-L1. Tumour size was followed with caliper measurements. At size cutoff of 1.5 cm³, the mice were sacrificed and the tumours collected. We performed tumour digestion and flow cytometry, as well as quantitative PCR (qPCR) analysis on the tumour tissue. Log-rank analysis was performed for statistical significance.

Résultats : The combination of antiPD-L1 with ionizing radiation demonstrated a statistically significant reduction in the tumour growth rate both in situ (the radiated right flank) and in the abscopal tumour (the non-irradiated left flank) when compared to each treatment alone ($p<0.001$). The Kaplan-Meier survival curve analysis demonstrated a superior median survival in the combination arm, with a median survival of 15.5 days (antiPD-L1=12.5 days, radiation=11.0 days, control=9.0 days) ($p=0.02$). Flow cytometry demonstrated both an increased infiltration of immunosuppressive cells (Treg $p=0.02$, MDSC $p=0.04$, and TAM $p=0.04$), as well as of cytotoxic lymphocytes (IFN γ CD8 $^{+}$ $p=0.02$) in both the radiation and the radiation+antiPD-L1 arms. The ratio of immunosuppressive cells to cytotoxic lymphocytes shifted in favour of cytotoxic activity in the radiation+antiPD-L1 arm in opposition to the radiation alone arm, where immunosuppressive cells vastly predominated ($p<0.001$). The qPCR analysis detailed the differences in the expression of immune mediator genes in the radiation+antiPD-L1 arm when compared to the other treatment arms. The combination arm demonstrated a downregulation in immunosuppressive markers: CCL22 was downregulated at -10.2 and -14.3 folds in its right (R) radiated flank and left (L) non-irradiated abscopal flanks, respectively; IL22 was downregulated at -4.7 (R) and -10.9 (L) folds; and IL13 at -7.5 (R) to -17.2 (L) folds. Furthermore, the combination arm was also associated with upregulation of markers of cytotoxic lymphocyte activation: CXCL9 was upregulated at 5.4 and 3.1 folds in its right and left flanks, respectively and GZMA at 5.5 folds, as well as GZMB at 3.0 folds in their right flanks.

Conclusions : Immune checkpoint inhibitor targeting the PD-1/PD-L1 axis combined with ionizing radiation in a urothelial carcinoma model provided better response both in situ and at the distant tumour site when compared to those treated with antiPD-L1 or radiation alone. Combining these two modalities increased the median survival and promoted immune cytotoxic activity within the tumours. These findings represent a first demonstration of an abscopal effect in urothelial carcinoma. Further work is necessary to better understand this unique tumour microenvironment and potential clinical implications.

Importantes disparités entre les méthodes de mesure de la testostérone par spectrométrie de masse et par immunodosage en électrochimiluminescence chez les patients castrés atteints d'un cancer de la prostate : Implications cliniques

Francis Lemire¹, Mélanie Rouleau¹, Michel Déry², Benoît Thériault¹, Gabriel Dubois¹, Paul Toren¹, Dominique Guérette², Frédéric Pouliot¹
¹Département de Chirurgie, Université Laval; ²Service de Biochimie, CHU de Québec

Introduction : Le niveau de testostérone (T) sérique d'un patient atteint d'un cancer de la prostate traité par castration peut prédire le temps à la résistance à la castration et est dosé de routine chez ces derniers. La spectrométrie de masse (MS) est la méthode de référence pour mesurer le niveau de T, mais la majorité des hôpitaux utilisent l'immunodosage (IA), une méthode plus économique. Le but de cette étude est d'évaluer la précision de l'IA pour mesurer la T à des niveaux de patients castrés, en prenant la MS comme référence.

Méthodes : Nous avons comparé les niveaux de testostérone sérique mesuré dans un même échantillon par les deux méthodes, soit la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS) et l'immunodosage par électrochimiluminescence (IA) pour 524 sérum provenant de 342 patients. La cohorte est composée d'hommes diagnostiqués avec un cancer de prostate traité par castration ayant un taux de testostérone inférieur à 3 nmol/L.

Résultats : La moyenne du niveau de testostérone était significativement plus élevée pour l'IA que pour la MS (0.672 ± 0.359 nMvs. 0.461 ± 0.541 ; $p < 0.0001$). Nous avons observé que 2,95% des échantillons $< 0,7$ nmol/L avec l'IA étaient $\geq 0,7$ nmol/L avec la MS. Dans cette catégorie, l'IA sous-estimait de 38,6 % en moyenne le niveau de T. D'autre part, nous avons trouvé que 50% des échantillons ayant une T $\geq 0,7$ nmol/L par IA étaient mesurés $< 0,7$ nmol/L avec la MS. Dans cette catégorie, l'IA surestimait le niveau de T par 77,2%. Nous disposons de plus d'une mesure de T pour 22 patients et nous avons évalué la variation intraindividuelle. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux méthodes.

Conclusions : Le dosage de la T à des niveaux supérieurs à 0.7 nM par IA chez un patient castré atteint d'un cancer de la prostate peut mener à une mauvaise interprétation de son statut de castration. Un niveau suboptimal de T chez ces patients devrait être confirmé soit par MS ou par une méthode IA validée pour la détection de faibles niveaux de T et interprété avec prudence avant d'apporter un changement dans la conduite clinique.

How far are they coming from?

Samuel Otis, Katherine Moore, Stéphane Bolduc
 Université Laval

Introduction : In the province of Quebec, eight pediatric urologists are distributed in three tertiary centres. Each centre covers large territories and several administrative regions. In this context, a lot of parents have to take a day off and kids must skip school to attend their urological appointments. As part of an effort to improve the availability of pediatric urology to distant families, we examined the chart of all patients who come in our centre in one year. Our objectives were to evaluate the characteristics of each outpatient visits and to calculate how far they have to travel and, ultimately, to implement strategies to improve the situation.

Méthodes : From July 2016 to July 2017, we retrospectively reviewed the charts of more than 3000 patients in outpatient's consultations in CHU de Québec seen by two pediatric urologists. We specifically focused on the travelling distance covered.

Résultats : A total of 3609 consultations were analyzed during this one-year period. The great majority of patients were boys (78%) and the mean age at the time of appointment was 7.2 years. The average one-way distance traveled by each family was 69 km. The patients came more frequently from Capitale-Nationale (64%) and Chaudière-Appalaches (22%), which are the closest regions from our centre. In smaller proportions, 124 patients (3%) came from Saguenay-Lac-St-Jean and about 200 children came from either Bas-St-Laurent (3%) or Mauricie (3%). The most common reasons for consultations were micturition disorder (24%), postoperative evaluation (15%), phimosis and adhesions (14%), hydronephrosis (13%), and cryptorchidism and retractile testicles (8%). Of all patients

who had a urological appointment for phimosis or cryptorchidism, 24% and 36% of them, respectively, had a surgery.

Conclusions : Phimosis, cryptorchidism, and voiding disorders have been the most frequent pediatric urological reasons for consultation. Continuing medical education for the primary care providers could be worthwhile and save several families unnecessary travelling. It would, perhaps, be more beneficial for all to have the pediatric urologists travelling and performing clinics and simple surgeries in distant regions one to two times per year.

Mid-term oncological and functional outcomes of a large Canadian RARP experience: Six-year followup

Côme Tholomier^{1,3}, Félix Couture^{2,3}, Khaleb Ajib², Assaad El-Hakim², Kevin C. Zorn²

¹McGill University; ²Université de Montréal; ³Université de Sherbrooke

Introduction : Robotic-assisted radical prostatectomy (RARP) has grown to be the predominant global surgical approach to treat localized prostate cancer. However, there is still limited Canadian access to robotic technology, coupled with little published outcomes data in a socialized medical system. Herein, after 10 years of experience with DaVinci robotic surgery, we sought to report on the mid-term oncological and functional outcomes of a large academic centre experience.

Méthodes : Prospective data from 1034 cases of RARP performed by two high-volume experienced surgeons (KCZ, AE) at a single academic centre were collected from October 2006 to June 2017. Preoperative characteristics and postoperative surgical, pathological, functional, and oncological outcomes were assessed up to 72 months postoperative.

Résultats : D'Amico risk distribution was 26.1%, 59.8%, and 14.1% for low-, intermediate-, and high-risk groups, respectively. Median (interquartile range) operative time, blood loss and hospital stay were 170 minutes (145–200), 200 mL (150–300) and 1 day (1–1), respectively. Transfusion rate was 1.4%. Intraoperative complications rate was 3.8%. Postoperatively, there were 32 (3.1%) and 138 (13.3%) men with observed major (Clavien III–IV) and minor complications (Clavien I–II), respectively. Among the 630 (64.2%) and 350 (35.6%) men with pT2 and pT3 disease, stage-specific positive surgical margin (PSM) rate was 15.7% and 39.0%, respectively. Urinary continence (defined as 0 pads/day) at three, six, 12, and 24 months were 71.9%, 82.1%, 88.5%, and 91.2%, respectively. In men with no preoperative erectile dysfunction, potency rates (defined as successful penetration) were observed in 39.3%, 45.6%, 59.4%, and 67.7% at three, six, 12, and 24 months, respectively. With a median followup of 30 months (12–48), biochemical recurrence (BCR) occurred in 114 patients (11.0%) and freedom from BCR was significantly associated with D'Amico risk, postoperative Gleason score, pathological stage, and PSM. Forty-six patients (4.4%) had hormone therapy, while 136 patients (13.2%) were referred for salvage radiotherapy.

Conclusions : Mid-term oncological outcomes demonstrate comparable results to other high-volume centres. RARP appears to be safe with acceptable surgical, oncological, and functional outcomes in a socialized academic medical system.

Traitement du cancer de la prostate par des adénovirus codants pour l'interleukine-12 sous le contrôle du promoteur PCA3 amplifié par le système TSTA

Sébastien Le Batteux, Fanny Gagnier, Bertrand Neveu, Alain Bergeron, Frédéric Pouliot, Yves Fradet

¹Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval

Introduction : Afin de développer une immunothérapie contre le cancer de la prostate, notre équipe a mis au point un adénovirus (Ad) capable de transduire spécifiquement les cellules tumorales prostatiques, sous le contrôle du promoteur du gène PCA3 amplifié par le système TSTA. Le but de cette étude était de tester l'effet thérapeutique d'un Ad PCA3-TSTA codant pour l'interleukine 12 (Ad IL-12), et d'explorer la possibilité d'une synergie avec le blocage des points de contrôle immunologiques CTLA-4 et PD-1.

Méthodes : Le modèle de tumeur prostatique sous-cutanée TRAMP-C2 a été utilisé dans cette étude. De façon à tester la spécificité de notre approche, des C57BL/6 portant des tumeurs TRAMP-C2, ont reçu une

injection intra-tumorale d'un Ad PCA3-TSTA codant pour la luciférase, suivi d'une mesure de la bioluminescence quotidienne. Dans le but de tester l'efficacité antitumorale de l'Ad IL12, des C57BL6 ont été traitées par injections intra-tumorales de l'Ad IL12 seul, ou combiné à un anticorps anti-CTLA-4 ou anti-PD1 en intra-péritonéales.

Résultats : Nos analyses de bioluminescence in vivo montrent que le système PCA3-TSTA permet une transduction durable et spécifique d'un transgène. Le traitement précoce de tumeurs TRAMP-C2 par l'Ad IL-12 est accompagné d'une inhibition totale de la croissance tumorale, avec une survie de tous les individus traités. Par ailleurs, le traitement tardif de ces tumeurs est associé à un ralentissement significatif de la croissance tumorale ($p=0,0165$) et bénéficie d'une synergie avec l'anti CTLA-4 ($p=0.0012$) mais pas avec l'anti-PD1.

Conclusions : Si le traitement précoce des tumeurs est associé à une suppression totale de la croissance tumorale, l'utilisation de cette approche en combinaison avec un anti-CTLA-4 augmente significativement l'efficacité du traitement tardif. De façon à restreindre le blocage de CTLA-4 au tissu tumoral nous nous apprêtons à tester dans un protocole similaire un vecteur PCA3-TSTA codant pour un single chain variable fragment anti-CTLA-4.

Neoadjuvant degarelix in high-risk prostate cancer: Case-control study comparing short-term oncological outcomes

Ahmad Almarzouq, Jason Hu, Franck Bladou
McGill University

Introduction : Prostate cancer patients have a long overall survival and excellent oncological outcomes after treatment. In high-risk disease, however, treatment failure exceeds 50% at three years. The evidence from neoadjuvant luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists followed by radiation showed improved recurrence-free outcomes. However, this benefit could not be shown in neoadjuvant LHRH agonist followed by radical prostatectomy in long-term followup. Herein, we report our findings from comparing three months of neoadjuvant degarelix (LHRH antagonist) as an alternative form of androgen-deprivation therapy (ADT). Our primary aim is to compare pathological outcomes and short-term oncological outcomes.

Méthodes : We enrolled 23 patients in the neoadjuvant ADT group. Degarelix was administered for three months, followed by robotic-assisted radical prostatectomy (RARP). A prospectively maintained database of high-risk prostate cancer patients in our institution was reviewed and patients who underwent RARP were analyzed. Baseline characteristics and followup data were collected. Multivariable logistic regression and Cox regression analyses were also performed to assess the effect of neoadjuvant degarelix on positive surgical margins and time to biochemical failure, respectively, while adjusting for preoperative prostate-specific antigen (PSA), Gleason score, and T stage.

Résultats : The total cohort consists of 48 high-risk prostate cancer patients, of which 23 received neoadjuvant degarelix and 25 did not (control group). Patients were similar in terms of age at surgery (63.4 years, standard deviation [SD] 6.5), race, and preoperative PSA (13.7 ng/ml, SD 10.0). In the neoadjuvant group, degarelix was used for a mean duration time of 107.4 days (SD 42.1). A total of 20 positive surgical margins were observed; no differences between the two groups (11 [44.0%] in the neoadjuvant degarelix group vs. 9 [39.1%] in the control group); corresponding to an adjusted odds ratio of 0.70 (95% confidence interval [CI] 0.17–2.88; $p=0.620$). Over a mean postoperative followup period of 14 months, 10 biochemical recurrences occurred (three in the neoadjuvant degarelix group, seven in the control group); corresponding to an adjusted hazard ratio of 0.73 (95% CI 0.18–3.08; $p=0.673$).

Conclusions : The groups were matched and the rate of positive margins was similar. Biochemical recurrence rate was higher in the control group, but not statistically significant. The study was limited by its retrospective design, lack of randomization, and small sample size. However, to the best of our knowledge, this is the first report of short-term oncological outcomes in neoadjuvant degarelix. In conclusion, neoadjuvant degarelix and radical prostatectomy may have recurrence-free survival benefit, however, longer followup and larger samples are needed.

Outcomes of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma patients: The Canadian Kidney Cancer information system experience

Sara Nazha¹, Alice Dragomir¹, Antonio Finelli², Aaron Hansen³, Lori A. Wood³, Ricardo A. Rendon³, Alan I. So⁴, Christian Kollmannsberger⁴, Frédéric Pouliot⁵, Naveen Basappa⁶, Daniel Heng⁷, Denis Soulières⁸, Anil Kapoor⁹, Simon Tanguay¹

¹McGill University Health Centre, McGill University; ²Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto; ³Queen Elizabeth II Health Sciences Centre; ⁴BC Cancer Agency Vancouver Cancer Centre, BC Cancer Agency; ⁵Centre Hospitalier Universitaire de Québec, University of Laval; ⁶Cross Cancer Institute, University of Alberta; ⁷Tom Baker Cancer Center, University of Calgary; ⁸Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; ⁹Juravinski Cancer Centre, McMaster University

Introduction : Over 25% of patients will present with metastasis at the time of renal cell carcinoma (RCC) diagnosis and another 35% will eventually progress to the metastatic stage. Surgical resection of metastasis can be integrated in the management of metastatic RCC (mRCC), as it can contribute to delay disease progression and improve survival. This study assessed the impact of metastasectomy in mRCC patients using real-world, pan-Canadian data.

Méthodes : The Canadian Kidney Cancer information system (CKCis) database was used to select patients who were diagnosed with mRCC between January 2011 and December 2017. The date of first diagnosis of metastasis was considered as the index date, and all patients having had a complete or incomplete metastasectomy and no metastasectomy during followup were included in the study cohort. To minimize selection bias, each patient having received a metastasectomy was matched with up to 10 patients with no metastasectomy by several potential confounding factors, such as: age, time from RCC until metastasis, clear-cell histology, and use of targeted treatment before metastasectomy/before selection and having had a nephrectomy. Overall survival (OS) was calculated from diagnosis of metastatic disease to death from any cause. A Cox proportional hazards model was used to assess the impact of the metastasectomy while adjusting for potential confounding variables.

Résultats : A total of 329 patients had complete (221 patients) and incomplete (108 patients) metastasectomy, while 1318 mRCC patients did not undergo a metastasectomy. At 12 months, 98.5%, 88.2%, and 76.3 % of patients were alive in the complete metastasectomy, incomplete metastasectomy, and no metastasectomy groups, respectively ($p<0.001$). Over 67.8% of patients who did not undergo a metastasectomy were treated with targeted therapy, compared with 75% and 42.7% in the incomplete metastasectomy and complete metastasectomy group, respectively. A total of 298 patients receiving metastasectomy were matched to a group of patients who did not have metastasectomy. The Cox regression analysis performed on matched patients revealed that having bone, liver, or brain metastases were all associated with an increased risk of mortality. Finally, patients receiving metastasectomy show an increased survival compared to patients not having had a metastasectomy (hazard ratio 0.48; 95% confidence interval 0.37–0.63; $p<0.001$).

Conclusions : Our study revealed the positive effect of metastasectomy performed in mRCC with an improved OS compared to patients with no metastasectomy.

Predictors for mortality in a cohort of bladder cancer patients undergoing radical cystectomy in Québec between 2000 and 2014

Michel Wissing^{1,2}, Fabiano Santos³, Ahmed Zakaria¹, Alice Dragomir¹, Wassim Kassouf¹, Simon Tanguay¹, Armen Aprikian^{1,2}

¹Department of Urology, McGill University Health Centre; ²Department of Oncology, McGill University; ³Division of Technology and Innovation, International Development Research Centre, Ottawa

Introduction : Radical cystectomy (RC) has been the standard of care for muscle-invasive bladder cancer (BC) patients for decades. We evaluated RC treatment in Québec since 2000, and identified predictors for overall and bladder cancer-specific survival.

Méthodes : Data was collected from the Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ) on all BC patients who underwent RC in Québec

between January 2000 and September 2016. Death statistics were obtained by data linkage with the Institut de la Statistique du Québec (ISQ); their death registry was updated until December 2014. Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method, log-rank tests, and Cox proportional hazards models. Age, sex, region of residency, region and year of surgery, hospital and surgeon's average RC load, and time between the last cystoscopy and RC were analyzed as potential predictors for survival in our cohort.

Résultats : We identified 4057 BC patients who underwent RC in Quebec between 2000 and 2014. Median age was 69 years and 75.8% of patients were men. Median overall survival was 3.4 years and had slightly improved in 2010–2014 as compared to previous years (3.7 vs. 3.2 years; $p=0.02$). Five-year bladder cancer-specific survival was 49.1% and was better for patients treated in 2010–2014 (51.0%; $p=0.03$). In univariate analyses, a lower age, more recent surgery, RC in higher-volume hospitals and by higher-volume urologists, and a shorter time between cystoscopy and RC improved overall survival rates ($p<0.05$). In multivariable analyses, a higher age (hazards ratio [HR] 1.36 per 10-year increment), residency in a rural area (HR 1.33), more recent surgery (HR 1.06 per five-year increment), and RC performed by lower-volume urologists (HR 1.12 per five RC/year decrement) were associated with worse overall survival rates. Variables independently predicting increased bladder cancer-specific mortality were a higher age (HR 1.29 per 10-year increment), residency in a rural area (HR 1.44), and RC by lower-volume urologists (HR 1.15 per five RC/year decrement).

Conclusions : Survival in BC patients after RC has been improving since 2000. Independent predictors for increased bladder cancer-specific mortality are a higher age, residency in a rural area, and surgery performed by lower-volume urologists.

Effects of purified omega-3 fatty acid supplements on the microbiota of mice with prostate cancer

Vincent Fradet¹, Gabriel Lachance², Nikunj Gevariya¹, Karine Robitaille¹, Alain Bergeron¹, Yves Fradet¹, André Marette²

¹Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval – L'Hôtel-Dieu de Québec; ²Centre de Recherche de l'UCPQ – Université Laval

Introduction : Growing evidence suggests that nutrition, particularly long-chain omega-3 fatty acids (LC ω 3), can prevent prostate cancer (PCa) development and progression. We have shown a reduced growth of malignant PCa cells in mice fed with LC ω 3-rich diet or purified LC ω 3, correlating with a favourable anti-tumour inflammatory response. Since fish oil directly influences the gut microbiota, changes in intestinal bacterial populations may underlie the beneficial effects of LC ω 3 on inflammation, contributing to reduce PCa tumour cell growth and progression. In this study, we tested the effects of purified LC ω 3 subtypes on gut microbiota and systemic inflammatory response compared to ω 6 and ω 9 in a murine PCa model.

Méthodes : C57BL/6 mice were daily supplemented by oral gavage with purified fatty acids, i.e., ω 3-eicosapentaenoic acid (EPA), ω 3-docosahexaenoic acid (DHA), ω 6-arachidonic acid (AA) or ω 9-rich high-oleic sunflower oil (HOSO), and injected with TRAMP-C2 mouse PCa cells. Feces were collected weekly while blood samples were collected at end point. Bacterial content from fresh fecal DNA was profiled using 16S rRNA metagenomic sequencing. Cytokine profile was analyzed in plasma using BioPlex technology.

Résultats : Gut microbiota metagenomic analysis revealed that most bacterial shifts were found in LC ω 3-fed animals. *Ruminococcaceae* sp. was lower in both DHA and EPA feces at endpoint. IL-17 cytokine was the only cytokine reduced in LC ω 3plasma samples compared to control, correlating with an increase of bacteria known to modulate Th17 cells *Segmented filamentous bacteria* (SFB) and *Bifidobacterium adolescentis*. These changes were significant for DHA but not for EPA endpoint samples, however, SFB was also regulated by both DHA and EPA in early time points. Interestingly, EPA triggered a reduction of *Bacteroides fragilis* for which the enterotoxigenic species is known to drive sporadic colon carcinogenesis.

Conclusions : DHA was the fatty acid driving the biggest changes in fecal microbiota at endpoint. However, both LC ω 3 modulated microbiota in

early gut microbial responses. EPA supplements downregulated important bacteria driving cancer development. Our work supports the use of EPA for targeting PCa progression.

Rôle de l'autophagie dans le développement de résistance aux inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate

Maxime Cahuzac¹, Benjamin Péant², Anne-Marie Mes-Masson^{1,2,3}, Fred Saad^{1,2,3}

¹Université de Montréal; ²ICM; ³CRCHUM

Introduction : Le cancer de la prostate (CP) est le cancer urologique le plus diagnostiqué chez les hommes en Amérique du Nord. Le problème majeur à l'heure actuelle est le développement de résistance aux traitements utilisés que sont la thérapie hormonale et la chimiothérapie. De ce fait de nouvelles thérapies, comme les inhibiteurs de PARP (olaparib, niraparib et talazoparib), commencent à être combinées avec celles utilisées actuellement dans le but d'améliorer l'espérance de vie des patients. Des études antérieures ont suggéré que l'autophagie, un mécanisme d'homéostasie cellulaire, pouvait jouer un rôle important dans la mise en place de résistance à la suite de divers traitements thérapeutiques. Aucune étude ne s'est pour l'instant intéressée au rôle de l'autophagie dans la résistance aux inhibiteurs de PARP dans le CP. Le but du projet est donc de déterminer si l'autophagie peut favoriser le développement de résistance à ces inhibiteurs dans le CP.

Méthodes : Pour ce faire, deux lignées hormonosensibles (LNCaP et 22Rv1) ainsi que trois résistantes à la castration (LNCaP C4-2b, PC3 et DU145) ont été utilisées. Des mesures de niveau d'expression protéique ont été effectuées par immunobuvardage de type Western. Ces résultats ont été confirmés par microscopie confocale en utilisant nos lignées cellulaires cancéreuses prostatiques exprimant de façon stable une protéine autophagique, LC3, doublement marquée avec un mCherry-GFP. La viabilité cellulaire aux inhibiteurs de PARP a aussi été mesurée à la suite d'une activation (rapamycine) et une inhibition de l'autophagie (CRISPR/Cas9 contre Atg5/Atg7) afin de vérifier si ce mécanisme affecte la sensibilité des lignées testées. Enfin, des analyses du contenu et de l'intégrité des lysosomes seront effectuées par spectrométrie de masse et par cytométrie en flux.

Résultats : Nos données suggèrent que les lignées résistantes à la castration ont des niveaux plus élevés d'autophagie comparativement aux lignées sensibles. De plus, l'olaparib régule positivement l'autophagie de deux des lignées utilisées, soient les PC3 et les LNCaP C4-2b. Cette activation de l'autophagie passe par l'inhibition de la voie mTOR et non par celle d'AMPK au vu de la diminution observée des produits de mTOR. De façon intéressante, les PC3 et les DU145 ont une sensibilité moins importantes sur 8 jours de traitement à l'olaparib. Cette « résistance » est fortement affectée quand ces lignées n'expriment plus Atg5 et Atg7. En effet, les lignées cellulaires sont plus sensibles au composé.

Conclusions : L'olaparib régule de façon positive l'autophagie dans certaines lignées cancéreuses prostatiques ayant une sensibilité à cet inhibiteur de PARP moins importante. En activant cette autophagie ou en l'inhibant, la sensibilité de ces lignées est affectée. Ainsi, l'autophagie semble avoir un impact sur la réponse à l'olaparib. Ces résultats permettront de mieux comprendre et anticiper l'apparition de résistance aux inhibiteurs de PARP chez les patients atteints d'un CP.

Disease-specific cost analysis of the non-metastatic castration-resistant prostate cancer and metastatic castration-resistant prostate cancer health states

Ivan Yanev^{1,2}, Armen Aprikian¹, Jonathan Primiani¹, Emma Nabls¹, Zachary Vaillancourt¹, Alice Dragomir^{1,2}

¹McGill University Health Centre; ²McGill University

Introduction : Prostate cancer (PCa) accounts for 10% of all cancers diagnosed in Canada and 21% (21 300 new cases) of cancers among males. Androgen-deprivation therapy (ADT) is a very effective strategy of managing PCa. However, nearly all men will develop castration-resistant disease and the majority of men who die from PCa will experience a progression to metastatic disease. We aimed to estimate the disease-specific costs of PCa patients during the health states of non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NM-CRPC) and metastatic castration-resistant prostate cancer (M-CRPC).

Méthodes : This cohort analysis contains 211 PCa patients from the McGill University Health Centre (MUHC). An algorithm of detecting NM-CRPC and M-CRPC was based on increases of prostate-specific antigen (PSA) levels after castration and the detection of metastasis. Consecutively, the mean time per health state was identified. The usage of imagery tests, hospital visits, and treatments was extracted from the patients files and the mean usage per resource was calculated for 30 days in the given health state. Resources price were obtained from the RAMQ List of Medications when available; when unavailable, prices were obtained from the MUHC internal prices lists. This cost analysis was performed by healthcare system perspective.

Résultats : Mean duration of NM-CRPC was 26.07 months, while duration of M-CRPC was 20.79 months, with 62 and 68 patients per health state, respectfully. The average disease-specific resource utilisation per patient for 30 days was \$786 for NM-CRPC and \$2210 for M-CRPC health states, with the cost driver being chemotherapy or prescription drugs different than ADT. The resource utilization that increased the most from NM-CRPC to M-CRPC was emergency visits (increased 26 times), while costs due to ADT, chemotherapy, or prescription drugs other than ADT and radiotherapy increased more than twofold. The total average cost for NM-CRPC health state was \$20 457 compared to \$45 956 for M-CRPC health state.

Conclusions : The disease-specific resource utilisation costs for a patient in M-CRPC are significantly higher than the costs of NM-CRPC. It would be interesting to study the total healthcare costs from a societal perspective in order to improve the cost management of PCa.

Changes in the prostate-specific antigen measurements after holmium laser enucleation (HoLEP) in prostate cancer patients actively managed by observation

Ahmed Sayed Zakaria, Michel D. Wissing, Ahmed Ibrahim, Wassim Kassouf, Simon Tanguay, Serge Carrier, Mostafa Elhilali, Armen Aprikian
Department of Surgery, Division of Urology, McGill University

Introduction : The effect of holmium laser enucleation (HoLEP) on prostate-specific antigen (PSA) kinetics in patients with localized prostate cancer (PCa) previously managed by observation is not well-known. Our aim was to evaluate the effect of prostate adenoma enucleation on PSA measurements to help determine the contribution of cancer to PSA and its kinetics.

Méthodes : A prospectively maintained database for patients undergoing HoLEP was reviewed. Patients with PCa diagnosis between 1998 and 2016 managed by active surveillance were included for analysis. We excluded patients with incidental PCa diagnosis at the time of HoLEP or PCa treatment before HoLEP. Cohort demographics, clinical, laboratory, and pathological data were collected at baseline, pre-HoLEP, and post-HoLEP. Linear regression models were used for univariate analyses.

Résultats : Of the 1555 HoLEP cases, only 12 (0.8%) patients met the study inclusion criteria, the median age (95% confidence interval [CI]) at surgery was 72.5 (69–79) years and the median post-HoLEP followup time was 7.3 years. At baseline, eight patients were diagnosed with Gleason ≤ 6 and four patients with Gleason 7 (3+4). The cohort had a pre-HoLEP median (95% CI) PSA of 8.0 ng/dL (5.6–16.8) and median prostate volume of 64.5 mL³ (47.6–111.4). The absolute median (95% CI) decline in the first

PSA measurement post-HoLEP was -4.7 ng/mL (-2.3–9.7), with a relative decrease of 47.4%. The median (95% CI) lowest PSA reached post-HoLEP was 2 ng/mL (0.7–5.4) during a median period of 5.2 months (3.7–17). In comparison to the original benign prostatic hyperplasia cohort, the assumed cancer contribution to serum PSA was less than 1.5 ng/dL at three, six, and 12 months post-HoLEP. In univariate analyses, higher baseline primary Gleason score and a lower percentage of cancer in post-HoLEP specimen were found to significantly increase relative PSA changes post-HoLEP ($p=0.004$ and 0.022 , respectively.)

Conclusions : Our study results showed a transient decline in the PSA values immediately post-HoLEP. In our cohort, the contribution of low-risk PCa to serum PSA was low. Further studies are required to examine the clinical and oncological outcomes associated with the procedure and to increase the evidence.

Use of testicular sperm in couples with high sperm DNA fragmentation and failed intracytoplasmic sperm injection using ejaculated sperm

Mohannad Alharbi¹, Fadl Hamouche¹, Simon Phillips², Jacques Isaac Kadoch³, Armand Zini^{1,2}

¹McGill University; ²Ovo Fertility Clinic; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Montréal

Introduction : Sperm DNA fragmentation has been associated with male infertility and studies suggest that sperm DNA fragmentation can have an adverse influence on pregnancy outcomes with assisted reproduction. We examined the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) reproductive outcomes using testicular sperm in couples that have previously failed ICSI using ejaculated sperm.

Méthodes : We conducted a retrospective review of consecutive couples with a high sperm DNA fragmentation (SDF) ($>15\%$ SDF by sperm chromatin structure assay [SCSA]) that underwent ICSI using testicular sperm (T-ICSI) between December 2012 and July 2017. We compared the T-ICSI outcomes to that of two control groups: 87 consecutive couples that failed a first ICSI cycle and underwent a second ICSI cycle using ejaculated sperm (Ejac-ICSI) and 48 consecutive couples with high SDF ($>15\%$) that underwent an ICSI cycle using ejaculated sperm after one or more failed ICSI cycles (Ejac-ICSI high SDF).

Résultats : We excluded couples with female factors and advanced female age and couples with a correctable male factor. The mean number of retrieved oocytes and the total number of embryos were not different among the three groups. The mean number of embryos transferred in the T-ICSI group was significantly higher than the Ej-ICSI group, but not significantly different than the Ej-ICSI high SDF group (1.4, 1.2, and 1.3, respectively; $p<0.05$). Clinical pregnancy rate per fresh embryo transfer (ET) in the T-ICSI group was not significantly different than the Ej-ICSI and Ej-ICSI-high SDF groups (49%, 48%, and 39%, respectively; $p>0.05$).

Conclusions : Our results suggest that pregnancy outcomes with testicular sperm-ICSI are not significantly better than ejaculated sperm-ICSI in couples with high sperm DNA fragmentation and prior ICSI failure(s). Additional prospective and randomized trials with determination of live birth rates are needed to determine the value of using testicular sperm for ICSI in couples with sperm DNA damage.

Session scientifique V Vendredi 9 novembre 2018

Neoadjuvant MVAC and radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer

Ioana Fugaru^{1,2}, Louis Lacombe^{1,2}, Vincent Fradet^{1,2}, Yves Fradet^{1,2}, Paul Toren^{1,2}, Michele Lodde^{1,2}

¹Faculté de Médecine de l'Université Laval; ²Hôtel Dieu de Québec, Département d'Urologie, Université Laval

Introduction : Randomized controlled trials that supported methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC) as a neoadjuvant chemotherapy regimen in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) report a complete response (CR) rate as high as 38% at radical cystectomy (RC). The purpose of this study was to determine CR and partial response (PR) rates, as well as complications and survival outcomes, in patients treated with neoadjuvant MVAC at our centre.

Méthodes : We retrospectively reviewed 41 patients with urothelial MIBC, who underwent neoadjuvant MVAC and RC at the Hôtel-Dieu de Québec Hospital between 2012 and 2017. Median age was 66.2 years and 30 patients were male. Twenty-three patients had cT2, 12 had cT3, and six had cT4 disease, while 21 had clinically negative lymph nodes (cN0) and 20 had cN+. Primary outcomes were rates of pathological CR, defined as pT0N0M0, and PR, defined as $\leq$ pT1N0. Secondary outcomes were complications, disease-free survival (DFS), cancer-specific mortality (CSM), and overall mortality (OM).

Résultats : CR was 19.5% (n=8) and PR was 31.7% (n=13); 87.5% (n=7) patients with CR were cT2. Patients with PR were mostly cT2, (n=10, 76.9%) and less frequently cT3 (n=3, 23.1%) (p=0.4630); 84.6% (n=11) of them were cN0 and 15.4% cN+ (n=2) (p=0.0063). Four patients (9.7%) suffered from febrile neutropenia during MVAC and 26.8% (n=11) experienced 18 different grade III and IV events (Clavien Dindo at 90 days).

Conclusions : We report a 19.5% CR rate and a 31.7% PR rate in neoadjuvant MVAC for MIBC. We report an increased PR rate in patients with preoperative cN0. Our data supports growing evidence of lower-than-expected CR rates to neoadjuvant MVAC. Moreover, patients suffered non-negligible adverse effects during chemotherapy and postoperatively as well.

Macrophages and prostate cancer: The effect of sex steroids milieu on prostate cancer reactivity

Clovis Boibessot^{1,2}, France-Hélène Joncas^{1,2}, Alain Bergeron^{1,2}, Paul Toren^{1,2,3}

¹Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval; ²Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale; ³Département de Chirurgie, Université Laval

Introduction : Androgen-deprivation therapy (ADT) is standard therapy for disseminated prostate cancer and results in profound changes in circulating steroids. Interestingly, the effects on androgen levels in the prostate tumour microenvironment are less pronounced. Emerging data indicates that heterogeneity of response to ADT is related to hormonal and immunological differences of the tumour microenvironment (TME). Macrophages are important cells within the prostate that can be polarized to an inflammatory, M1 phenotype or a pro-tumoural M2 phenotype. Within the immune landscape of prostate cancer, M2 macrophages are recognized to promote tumour evasion and metastases. We recently found that circulating levels of testosterone and estrogen following castration can impact the development of treatment resistance. Based on this, we hypothesize that the relative presence of androgens and estrogens in the TME modulate macrophages toward an immunosuppressive M2 phenotype.

Méthodes : To test our hypothesis, we evaluated the impact of sex steroids present within the prostate cancer TME on the phenotypic and functional changes of tumour-associated macrophages in vitro. We differentiated and

polarized macrophages from THP-1 cell line or freshly isolated peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

Résultats : Our results in THP-1 suggest that sex steroids (both androgens and estrogens) can reprogram M1 macrophages toward a M2 phenotype. However, in PBMC-derived macrophages, it appears the reprogramming of M1 macrophages into M2 macrophages is dependent on the concomitant presence of cancer cells and sex steroids.

Conclusions : Our results help to understand how both androgens and estrogens within the TME can impact immune cells through abrogating the anti-tumour function of M1 macrophages and allowing a local immunosuppressive microenvironment.

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) training in Quebec: Patterns among residents and comparison of performance scores after simulation training

Ahmad Almarzouq¹, Jason Hu¹, Julien Letendre², Mazen Jundi¹, Naeem Bhojani², Mohammad El-Sherbiny¹, Nader Fahmy¹

¹McGill University Health Centre; ²CHUM

Introduction : One of the main components of surgical training is the development of operative skills that, in part, is related to the extent of the practical operative experience. Percutaneous endourological procedures require an advanced level of skills and have a relatively steep learning curve. Percutaneous renal access using either bullseye or triangulation technique is a crucial and technically demanding step in performing Percutaneous nephrolithotomy (PCNL). It is thought that 24–40 procedures are required in training to reach competency. This number is not achievable in all centres, hence the use of the PERC Mentor™ in training residents. It is not known which technique of gaining renal access is more prevalently used. The objective of this study was to establish patterns of competency in each renal access technique among the urology residents in Quebec.

Méthodes : We conducted a retrospective review of the results from an Objective Structured Clinical Assessment (OSCE) that included all the residents in urology from all four Quebec universities. PGY3–5 residents who performed percutaneous access on the PERC Mentor™ simulator using both access techniques (bullseye and triangulation) were included. Both techniques were performed in a 14-minute clinical station and were assessed using a marking scheme in addition to the objective assessment metrics produced by the simulator. Following the findings of the station, one session was given to the residents in one of the institutes, where access using both techniques was taught on the simulator. This was followed by the second Quebec OSCE that included residents from two of the four universities in Quebec. We compared the scores of pre- and post-training to assess the impact of one session of teaching both techniques on success of gaining access on the PERC Mentor™.

Résultats : A total of 33 residents were included in the study, comprised of eight third-year residents, 11 fourth-year residents, and 14 fifth-year residents. The majority of residents had no prior case experience with the bullseye technique (63.6%) or the triangulation technique (72.7%). At the first OSCE, all present residents (n=31) completed the bullseye evaluation and the mean total score was 31.0±2.2. Only a subset of residents (22.6%) were capable of completing the triangulation technique, with a mean score of 30.4±3.0. At the second OSCE, the mean total scores for the bullseye technique for the trained group (n=10) and the control group (n=6) were 33.9±3.8 and 29.2±4.1, respectively (p=0.36). The proportion of residents who had a passing score (score $\geq$ 23/45) was similar in both groups (trained group: 80.0%, control group: 66.7%; p=0.60). For the triangulation tech-

nique, the mean total scores for the trained group and control groups were 18.9 ± 5.2 and 26.3 ± 8.3 , respectively.

Conclusions : There is clear deficiency in PCNL access competency among senior urology residents in Quebec that improved with simulation training. Residents scored significantly higher in the bullseye technique after one session using the simulator to practice both techniques in PCNL access. There is a clear need to further use simulation training in gaining access to PCNL and more data on each technique to determine speed and number of cases to reach competency before moving to the operating room.

Comparaison des précisions de la scintigraphie osseuse et de la TEP/CT-FDG pour la stadification osseuse des patients d'un cancer de la prostate de haut risque à la biopsie

Samuel Otis, Louis Lacombe, Rabi Tiguer, Yves Fradet, Vincent Fradet, Thierry Dujardin, Annie-Claude Blouin, Michelle Bergeron, Nicolas Duchesnay, Frédéric Pouliot
Université Laval

Introduction : La tomographie par émission de positrons au [^{18}F]-Fluorodésoxyglucose couplée à la tomodensitométrie (TEP/CT-FDG) n'est pas indiquée dans la stadification du cancer de la prostate. Toutefois, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate de somme Gleason ≥ 8 à la biopsie, nous avons démontré qu'une captation élevée au FDG en intraprostatique était prédictive de facteurs pronostics pathologiques défavorables, d'une récurrence biochimique et d'une évolution précoce vers la résistance à la castration (Eur. Urol Focus 2018; PMID: 29609897). Le but de cette étude était d'évaluer la précision de la TEP/CT-FDG par rapport à la scintigraphie osseuse pour la stadification osseuse des cancers de la prostate de haut risque.

Méthodes : Entre 2010 et 2016, 261 patients avec un cancer de la prostate de somme Gleason ≥ 8 à la biopsie furent stadifiés par une scintigraphie osseuse et une TEP/CT-FDG au CHU de Québec. Lors de discordance entre les deux modalités pour une métastase osseuse, un examen de contrôle (une scintigraphie osseuse, une TEP/CT-FDG ou une tomodensitométrie), un suivi clinique ou une biopsie ont servi de standards de référence.

Résultats : Des 261 patients de l'étude, 34 (13%) avaient des métastases osseuses au diagnostic. La TEP/CT-FDG a identifié 34 patients métastatiques à l'os comparativement à 27 pour la scintigraphie osseuse. Les sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives pour la détection de métastases osseuses pour la TEP/CT-FDG était de 100%, 99%, 92% et 100%, respectivement, comparativement à 79%, 98%, 84% et 97% pour la scintigraphie osseuse. Des 8 patients qui avaient une TEP/CT-FDG positive mais une scintigraphie osseuse négative, 7 ont été confirmés comme métastatiques par le standard de référence. Aucun patient avec une scintigraphie osseuse positive et une TEP/CT-FDG négative n'était métastatique par le standard de référence. La TEP/CT-FDG et la scintigraphie osseuse ont détecté respectivement 3 et 5 faux-positifs.

Conclusions : Pour les patients présentant un cancer de la prostate Gleason ≥ 8 , la TEP/CT-FDG est un examen supérieur à la scintigraphie osseuse pour le diagnostic de métastases osseuses. La TEP/CT-FDG peut donc être utilisée seule pour stadifier ces cancers en préopératoire afin d'identifier les cancers de la prostate de très haut risque sans compromettre le diagnostic de métastases osseuses.

Étude rétrospective sur l'efficacité et la sécurité du tamsulosin en grossesse

Benoît Thériault, Fannie Morin, Sophie Perron, Jonathan Cloutier,
Université Laval

Introduction : The use of medical expulsive therapy (MET) is common practice in urology for the treatment of symptomatic urolithiasis, despite the fact that its efficacy is debated. Its use in pregnancy is even more controversial because of poor safety data. We aimed to evaluate the safety and efficacy of tamsulosin 0.4 mg once a day as a MET in pregnant women.

Méthodes : We retrospectively identified pregnant patients who presented with renal colic at the CHU de Québec from 2000–2015. We compared patients who received tamsulosin as MET to a control group without MET. We evaluated efficacy as passage rate of lithiasis and necessity of intervention or additional treatment. We evaluated safety of the treatment

according to fetal outcomes (fetal weight at birth, APGAR, gestational age, etc.) Groups were compared using linear regression models for continuous variables and logistic regression models for nominal variables, using the SAS software, version 9.4.

Résultats : We evaluated 207 pregnant patients presenting renal colic; 69 patients in the MET group were compared to 138 patients in the control group. Of these, 48 (70%) in the tamsulosin therapy group and 76 (55%) in the control group had proven urolithiasis. Every exposition to tamsulosin occurred in the second (46%) and third (54%) trimesters. No significant difference was found for mean gestational age, birthweight at term, and APGAR. No sudden death infant syndrome was encountered in the tamsulosin group. There was no significant difference in length of hospitalisation and need for surgical intervention. The spontaneous passage rate was 52% (25/48) in the MET group compared to 38% (29/76), but this difference was not statistically significant ($p=0.13$). Tamsulosin therapy was associated with longer time to spontaneous passage (mean 34 vs. 17 days; $p=0.01$).

Conclusions : Short-term use of tamsulosin as MET in pregnancy is not associated with adverse maternal or infant outcomes. Moreover, there was no significant adjunct for the rate of stone passage. Conservative management of renal colic in pregnancy remains a safe treatment option. Further studies are needed in the evaluation of MET as adjunctive therapy for symptomatic urolithiasis during pregnancy.

La combinaison de l'expression de PUMA et NOXA dans les cellules bénignes adjacentes au cancer de la prostate est prédictive de la rechute biochimique des patients

Sylvie Clairefond^{1,2}, Benjamin Péant^{1,2}, Veronique Ouellet^{1,2}, Véronique Barrès^{1,2}, Anne-Marie Mes-Masson^{1,2,3}, Fred Saad^{1,2,4}

¹CRCHUM; ²ICM; ³Département de Médecine, Université de Montréal; ⁴Département de Chirurgie, Université de Montréal

Introduction : PUMA et NOXA sont deux protéines de la famille des BCL2 et membres du sous-groupe « BH3-only ». Ces deux protéines interviennent dans l'initiation de l'apoptose. L'objectif de cette étude est d'analyser leur expression par immunofluorescence (IF), seul et en combinaison, dans les cellules bénignes et tumorales afin d'établir une corrélation avec la rechute biochimique (BCR) des patients.

Méthodes : La spécificité des anticorps (PUMA et NOXA) a été vérifiée par la technique de western blot et par IF sur des culots cellulaires et des xénogreffes, issues de lignées prostatiques. L'IF a été faite sur des micro-étalages tissulaires (TMA) d'échantillons de prostatectomie radicale provenant de 285 patients. Ce TMA contenait deux carottes de tissus bénins adjacents à la tumeur et deux carottes de tumeurs par patient. L'analyse de l'expression des biomarqueurs a été faite de façon semi-automatique via le logiciel VisiomorphDP. La corrélation avec les données cliniques des patients a été établie avec le logiciel SPSS-Statistics.

Résultats : Dans les cellules bénignes, les analyses de Kaplan-Meier ont montré une association significative entre une expression extrême (faible ou forte) de PUMA et la BCR des patients (Log rank=11,349, $p=0,001$). L'analyse statistique a présenté une association significative entre la forte expression de NOXA et la BCR des patients (Log rank=6,133, $p=0,013$). L'effet combiné de l'expression extrême de PUMA et la forte expression de NOXA démontre un mauvais pronostic pour les patients (Log rank=16,041, $p<0,001$). De plus, dans un modèle de régression de Cox en multivarié, les protéines PUMA et NOXA ont été identifiées comme des biomarqueurs indépendants pour prédire la BCR des patients.

Conclusions : En étudiant les cellules bénignes adjacentes à la tumeur, nous avons identifié deux biomarqueurs potentiels pour discriminer les patients à haut et à faible risque de BCR, indépendamment du score de Gleason ou du stade pathologique.

Exploring the patterns of practice and satisfaction among female urologists in Canada

Amanda Hird, Marie-Pier St-Laurent, Lesley Carr, Geneviève Nadeau, Monica Farcas

Introduction : Roughly equivalent numbers of males and females graduate medical school in Canada. In turn, we are seeing more and more women choosing to pursue a surgical specialization, including within the field of urology. As the numbers and percentages of women completing surgical training increase, it is important to understand the work patterns and career decisions of these women. Our aim was to explore the current trends in practice and satisfaction, personal and professional challenges, and practice barriers among female leaders within our specialty in Canada.

Méthodes : A literature review was completed to investigate important challenges women in surgical subspecialties may face. Based on this literature search, important trends with respect to career and personal satisfaction were identified, including academic advancement, mentorship, professional challenges, workplace discrimination, personal/family satisfaction, as well as remuneration, among others. These key themes were formatted into 44 questions and distributed electronically as a survey to 35 English and 32 French female urology and staff across Canada.

Résultats : Fifty-three women (79%) responded to our survey. The survey took a mean 12 minutes to complete. Most respondents (43%) have been in practice <5 years and 21% have been in practice more than 20 years. Fifty-five percent were very satisfied with their career. Seeing more time-consuming patients and financial constraints within the health-care system were the greatest source of dissatisfaction. Fifty-two percent were practicing in an academic centre. Thirty-nine percent (12/31) of the English respondents reported less or significantly less operative time than their male counterparts in comparison of only 10% (2/20) for the French respondents. Almost half of respondents reported that they did not receive significant mentorship during their training. Median time for maternity leave was 16.7 weeks and 33% reported a pregnancy-related complication triggered by their work. Seventy-seven percent have a least one child, with a mean of two children. Seventy-three percent of respondent felt their career has compromised their family life. Fifty-six percent had experienced gender discrimination during their career (65% for English Canadians compare to 43% for French Canadians) and 60% reported experiencing this from a colleague.

Conclusions : This study is important to identify possible barriers and challenges women in the field of urology face in Canada. This knowledge will help to increase awareness of these challenges, which will in turn help to develop strategies to increase gender diversity within our specialty.

Effets de l'huile de poisson riche en oméga-3 (MAG-EPA) sur l'inflammation systémique et locale dans le cancer de la prostate

Vincent Fradet¹, Lianne Beaudoin¹, Nikunj Gevariya¹, Karine Robitaille¹, Marie-Hélène Guertin¹, Molière N'Guile-Makao¹, Jean-François Pelletier¹, Pierre Julien²

¹Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval – L'Hôtel-Dieu de Québec; ²Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval – CHUL

Introduction : Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga-3 (LCω3), principalement le sous-type EPA, seraient bénéfiques contre le développement et la progression du cancer de la prostate (CaP), entre autres via leurs propriétés anti-inflammatoires. Une étude clinique de phase IIb randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo est en cours dans notre équipe de recherche, afin d'étudier les effets d'une supplémentation quotidienne d'huile de poisson riche en EPA (MAG-EPA) sur le CaP (Guertin et al. *BMC Cancer*, 2018). L'impact de cette supplémentation sur l'inflammation systémique et prostatique des participants, une issue secondaire de l'étude clinique, a été en partie analysé.

Méthodes : 130 hommes atteints d'un CaP localisé de grade intermédiaire et élevé (Gleason ≥7), ayant opté pour la prostatectomie radicale (PR) comme traitement, ont été randomisés à une prise quotidienne de capsules MAG-EPA (n=65) ou placebo (n=65) six à dix semaines avant PR, jusqu'à un an post-PR. Le profil d'acides gras a été mesuré dans la membrane des globules rouges à la randomisation, à PR et à 12 mois, ainsi que dans le tissu prostatique à PR. À l'aide de la technologie Bio-Plex™, le profil de 27 cytokines inflammatoires a été mesuré dans le plasma à la randomisation et à PR pour les 130 participants, ainsi que dans le tissu prostatique à PR pour les 30 premiers participants ayant terminé l'étude. La différence entre les groupes a été analysée par le test de Wilcoxon. La corrélation entre le niveau d'EPA et de cytokines inflammatoires a été déterminée par le coefficient de Pearson.

Résultats : L'analyse du profil d'acides gras dans la membrane des globules rouges et dans le tissu prostatique nous a permis de distinguer deux profils d'acides gras à PR par rapport à la randomisation (p=0.002), soit une augmentation du niveau d'EPA ou pas de changement. Ces deux profils étaient encore distincts dans le sang après 12 mois de supplémentation. L'analyse des 27 cytokines en circulation (inflammation systémique) n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de l'étude à PR, alors que le niveau d'expression d'IP-10 était significativement différent (p=0.031) dans le tissu prostatique (inflammation locale). Les analyses de corrélations ont montré une corrélation positive entre le niveau d'EPA et de cytokine IL-4 en circulation (p=0.035), ainsi qu'une corrélation inverse entre le niveau d'EPA et de cytokine IL-10 dans le tissu prostatique (p=0.033).

Conclusions : L'augmentation du niveau d'EPA dans un des deux groupes de l'étude est possiblement attribuable à l'intervention et supportent les résultats biologiques qui y sont associés. L'analyse des cytokines à 12 mois post-PR, ainsi que l'analyse des cytokines dans le tissu prostatique pour la totalité de la cohorte, permettra d'identifier les médiateurs inflammatoires répondant aux LCω3, spécifiquement au sous-type EPA.

Session scientifique VI Vendredi 9 novembre 2018

Développement d'un système d'imagerie pour détecter et évaluer la réponse pharmacologique des cellules cancéreuses de la prostate à partir de sang de patient

Audrey Champagne, Bertrand Neveu, Pallavi Jain, Frédéric Pouliot
Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval

Introduction : Dans les dernières années, de nouveaux traitements antiandrogéniques ont permis d'augmenter la survie globale des patients atteints d'un cancer de la prostate (CaP) résistant à la castration. Cependant seulement 20 à 60% des patients répondent à ce type de traitement. Étant donné que le niveau circulant de PSA est le seul indicateur de réponse au traitement et qu'il est seulement évalué trois mois après le début de la thérapie, il est primordial de développer un test permettant de prédire la réponse aux antiandrogènes (AA). Les cellules tumorales circulantes (CTC), cellules relâchées dans la circulation par la tumeur pouvant être récoltées de manière non invasive, représentent une alternative à fort potentiel en tant qu'outil prédictif. L'objectif de cette étude : Évaluer le potentiel diagnostique de notre nouvelle technologie d'imagerie moléculaire par bioluminescence (IMBL) pour détecter les CTC de patients atteints d'un CaP et évaluer leur réponse aux AA.

Méthodes : En utilisant différents systèmes rapporteurs adénoviraux spécifiques, nous allons 1) vérifier leur capacité à évaluer l'activité du récepteur aux androgènes (AR) de cellules dérivées de lignées cellulaires de CaP après exposition aux AA et 2) tester la capacité de notre système d'IMBL à détecter des CTC de patients atteints d'un CaP.

Résultats : 1) Notre système est spécifique au CaP et peut évaluer de façon dynamique l'activité transcriptionnelle du AR lors d'un traitement aux AA. 2) Nous avons été en mesure de détecter plusieurs CTC chez des patients atteints d'un CaP pour un maximum de 45 cellules/7 ml de sang alors que seulement un maximum de 2 cellules/7 ml de sang ont été détectées chez des personnes saines (contrôle négatif). L'identité des CTC a été confirmée par immunofluorescence.

Conclusions : La combinaison de notre système de détection des CTC avec celui évaluant la réponse aux AA nous permettra de personnaliser la prise en charge thérapeutique des patients atteints de PCa.

Anti-tumour effect of OX40 stimulation combined with PD-1 blockade in a murine bladder cancer model

Fanny Gagnier, Marjorie Besançon, Alain Bergeron, Yves Fradet
Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale, Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval

Introduction : To escape from the immune system, tumours regulate expression of immune cell surface receptors called immune checkpoints (ICs). Inhibitory ICs, like PD-1, curtail immune response, whereas stimulatory ICs, like OX40, regulate immune cell activation. In advanced bladder cancer patients, PD-1/PD-L1 inhibition resulted in 20–30% objective response rates. We hypothesize that the combination of PD-1 inhibition with OX40 stimulation could be more effective in rescuing anti-tumour immune response. This project aimed to characterize PD-1 and OX40 expression in MBT-2 bladder tumours and to evaluate the effects of their modulation on tumour growth.

Méthodes : Subcutaneous MBT-2 tumours were dissociated and analyzed for PD-1/PD-L1 and OX40/OX40L expression on tumour-infiltrating immune cell and tumour cell populations. IC blockade and/or stimulation were performed by four intraperitoneal injections of anti-PD-1 and/or anti-OX40 antibodies. After 80 days, tumour-free mice were rechallenged to assess memory response.

Résultats : Around 30% of CD4+ T cells and 60% of NK cells co-expressed PD-1 and OX40. None of CD8+ T cells expressed OX40, but 75% of these expressed PD-1. Treatments showed that PD-1 blockade induced a complete response rate (CRR) of 20% while OX40 stimulation induced a CRR of 50%. However, when both therapies were combined, the CRR increased to 100%. All latter mice survived rechallenge, indicating a long-term immune memory response.

Conclusions : MBT-2 tumours are infiltrated by PD-1+OX40+ T and NK cells and PD-1/OX40 combination immunotherapy resulted in a better response rate than those obtained with single-agent immunotherapies. These results warrant further studies of this promising combination in clinical trials.

Favourable preservation of erectile function after brachytherapy for localized prostate cancer

Amélie Bazinet¹, Daniel Liberman¹, Daniel Taussky², Guila Delouya²

¹Department of Surgery, Division of Urology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; ²Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Introduction : Prostate brachytherapy (PB) with radioactive seeds has been shown to have a favourable outcome in preserving erections in patients with localized prostate cancer (PCa). In the present study, we analyzed the rate of preserved erectile function (EF) and the impact of patient comorbidities on post-PB potency.

Méthodes : This study included 627 patients who had been assessed for pre- and post-implant EF between 2005 and 2017. Assessment was based on a standardized physician-reported measure called the Common Terminology Criteria for Adverse Events Scale. Logistic regression analysis was used to assess clinical predictors of preserved EF after PB, defined as having sufficient erections for sexual activity with or without the need for oral pharmacological or mechanical assistance. Covariates included age, diabetes, hypertension, statin use, coronary artery disease, International Prostate Symptom Score (IPSS), prostate volume, and CAPRA score. All patients with androgen-deprivation therapy or dutasteride use were excluded from analysis to avoid confounding factors.

Résultats : Post-PB EF was assessed at an average of six months (n=627), at one year (n=538), at two years (n=440), at four years (n=272), and at five years (n=124). At two and five years, post-PB EF was preserved in 87% and 84% of patients, respectively. When adjusting for all available covariates, age, pre-PB EF, and the presence of vascular comorbidities (hypertension, diabetes, and statin use) were all predictors of preserved potency after PB (all p<0.01). When performing a sensitivity analysis for vascular comorbidities, the presence of diabetes had a stronger impact on EF than either hypertension or statin use (p<0.01).

Conclusions : More than 84% of patients had preserved EF at five years after PB. Age, pre-PB EF, and vascular comorbidities had a statistically significant impact on EF after PB. These factors could be important considerations when counselling patients about post-PB outcomes for localized PCa.

Valeur pronostique du patron cribriforme sur les spécimens pathologiques de prostatectomie radicale de patients présentant des cancers de la prostate de haut risque à la biopsie

Nicolas Lamère¹, Étienne Lavallée¹, Michelle Bergeron¹, Helene Hovington¹, Theodorus Van Der Kwast², Frederic Pouliot¹

¹Université Laval; ²University of Toronto

Introduction : Le cancer de la prostate est très hétérogène par ses caractéristiques biologiques et pathologiques, ce qui génère un pronostic variable. Ainsi, en utilisant le PSA, le stade clinique et la somme Gleason, les urologues peuvent prédire la survie d'un patient sans récurrence. Plusieurs groupes ont donc entrepris de mieux définir les altérations dans le cancer de la prostate afin de prédire le pronostic en définissant des caractéristiques histologiques distinctes du patron Gleason comme la variante histopathologique cribriforme. Celle-ci a été rapportée comme étant de mauvais pronostic, surtout dans des cancers de la prostate de risque intermédiaire. L'objectif de notre étude était de déterminer si la présence du patron cribriforme influençait la survie sans récurrence biochimique chez les patients avec un cancer de la prostate de haut risque biologique (Gleason >8).

Méthodes : Nous avons donc constitué une cohorte de 91 patients diagnostiqués avec cancer de la prostate de somme Gleason 8-10 à la biopsie (âge moyen de 64,8 ans et APS moyen de 10,4 ng/ml) qui ont été traités par prostatectomie radicale. La durée médiane de suivi est de 3,3 ans. Le score de Gleason et la présence/absence de patron cribriforme a été évalué sur des spécimens de prostatectomie radicale par un uro-pathologiste (T.V). Sept patients ayant reçu un traitement adjuvant de radiothérapie ou d'hormonothérapie ont été exclus des analyses de survie biochimique.

Résultats : La présence de patron cribriforme est associée à une récurrence biochimique significativement plus rapide dans la cohorte globale en analyse univariée (HR 2,97, CI[1,36 – 6,47], p=0,006) ainsi qu'en analyse multivariée ajustée pour le stade pathologique, la présence de ganglion positif et le score de Gleason pathologique (HR 3,12, CI[1,30-7,46], p=0,01). Ceci est particulièrement vrai dans les Gleason<8 avec un temps médian à la récurrence de 1171 jours contre aucune pour le sous-groupe sans patron cribriforme (Log Rank, p< 0,01). Une tendance similaire mais non significative est observée dans le sous-groupe de patients avec des cancers de haut grade à la prostatectomie radicale (Gleason 8-10 ; survie sans récurrence de 223 jours en présence de patron cribriforme vs 322 jours sans ce patron ; Log Rank, p=0,2).

Conclusions : Nos résultats suggèrent que la présence de patron cribriforme est associée à une récurrence biochimique dans les cancers de la prostate diagnostiqués de haut grade à la biopsie. Nous croyons que le patron cribriforme devrait être recherché et rapporté systématiquement dans les cas de cancer de la prostate de risque intermédiaire (Gleason 7) où sa présence est significativement associée à une récurrence biochimique ou, encore dans les cas où une surveillance active pourrait être souhaitée.

Modern profile of orchiectomy for prostate cancer in Quebec

Jason Hu, Armen Aprikian, Alice Dragomir
McGill University

Introduction : Androgen-deprivation therapy (ADT) can be delivered either surgically by orchiectomy or medically via luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) drugs (agonists or antagonists). They are considered therapeutically equivalent in the treatment of advanced prostate cancer (PCa), but use of orchiectomy has drastically decreased since the approval of LHRH drugs in the 1990s. The objective of this study is to describe the use of orchiectomy for PCa and analyze factors associated with orchiectomy treatment over medical castration in the province of Quebec.

Méthodes : The cohort consists of men diagnosed with PCa from 2004–2012 and treated by ADT (either by LHRH drugs or by bilateral orchiectomy), extracted from a random sample from Quebec public healthcare insurance databases. The primary study outcome was the use of orchiectomy. Multivariable logistic regression analysis was performed to identify variables associated with orchiectomy treatment. Independent variables of interest included age and year of ADT initiation and Charlson comorbidity score, among others.

Résultats : We identified 7096 patients treated by ADT, of which 106 (1.5%) underwent orchiectomy. The median age at ADT initiation was 75 years. Among the 106 patients treated with orchiectomy, 31 (29.2%) had a history of LHRH drugs prior to orchiectomy. Following multivariable analyses, patient age over 80 (odds ratio [OR] 1.60; 95% confidence interval [CI] 1.06–2.43; p=0.018) and higher Charlson comorbidity score (OR 1.09; 95%CI 1.01–1.17; p=0.024) were associated with increased odds of orchiectomy. Conversely, patients treated with a local radical treatment prior or within three months after ADT initiation (OR 0.18; 95% CI 0.07–0.46; p<0.001), residing in a region with university-affiliated hospitals (OR 0.39; 95% CI 0.26–0.58; p<0.001) were associated with lower odds of orchiectomy treatment. Also, year of ADT initiation was associated with lower odds of orchiectomy (OR 0.88 for each increasing year from 2004–2014; 95% CI 0.81–0.95; p=0.002).

Conclusions : A minority of PCa patients are treated by orchiectomy in Quebec. These men were likely to be older, more comorbid, not treated by local radical treatment, living in a region not serviced by a university-affiliated hospital, and initiated ADT in earlier years compared to patients treated by medical castration.

Posterior urethroplasty for pelvic fracture urethral urethral injury: Surgical technique

Mélanie Aubé¹, Ramón Virasoro², Kurt McCammon²

¹McGill University; ²Eastern Virginia Medical School

Introduction : Posterior urethroplasty is the standard of care for pelvic fracture urethral injuries (PFUI). Adjunctive manoeuvres, such as corporal splitting, infrapubectomy, and corporal rerouting are sometimes necessary to achieve a tension-free anastomosis. Corporal rerouting is rarely necessary, therefore rarely performed. Our objective is to detail the surgical steps and technique for the above-mentioned procedures.

Méthodes : Our case is that of a 14-year-old boy with PFUI secondary to a motor vehicle accident. The patient was initially managed with a percutaneous suprapubic tube and underwent urethral rest for three months. Preoperative combined retrograde urethrogram and antegrade flexible cystoscopy showed a 6 cm distraction defect. Posterior urethroplasty was performed, using corporal splitting, infrapubectomy, and corporal rerouting.

Résultats : The postoperative course was uneventful and postoperative imaging performed one month later showed an open and patent urethra with no extravasation. The patient was doing well at his six-month postoperative visit.

Conclusions : Adjunctive manoeuvres during posterior urethroplasty may be necessary to obtain a tension-free anastomosis. Knowledge of the surgical techniques is essential for successful surgical outcomes.

Session scientifique IX

Samedi 10 novembre 2018

Un traitement par le BX795 des lignées CR semble favoriser l'apparition d'un phénotype de sénescence via l'induction d'une catastrophe mitotique

Sophie Gilbert^{1,2,3}, Benjamin Péant^{2,3}, Hubert Fleury^{1,2,3}, Anne-Marie Mes-Masson^{1,2}, Fred Saad^{1,2,3}
¹Université de Montréal; ²ICM; ³CRCHUM

Introduction : Le cancer de la prostate est la troisième cause de mort par cancer chez l'homme au Canada. Souvent, le cancer de la prostate évolue d'un état hormosensible (HS) vers un état résistant à la castration (CR). Nous avons précédemment montré que les cellules CR expriment constitutivement IKKe. Des résultats préliminaires nous a permis de montrer qu'un traitement au BX795, inhibiteur chimique de IKKe, diminue significativement la prolifération des cellules CR et induit un phénotype de sénescence dans ces cellules. Par ce projet, nous caractériserons les mécanismes mis en jeu pour l'induction de la sénescence.

Méthodes : Dans cette étude, nous disposons de 3 lignées CR (PC-3, DU-145 et C4-2b) exprimant constitutivement IKKe, et de 2 lignées HS (LNCaP et 22Rv1) où IKKeest inducible. Après traitement au BX795, les cellules ont été marquées au propidium iodure afin d'observer l'effet du traitement sur le cycle cellulaire. L'évolution de la morphologie des noyaux et l'accumulation de foci γH2AX ont été suivies par immunofluorescence.

Résultats : Après 6 jours de traitement au BX795, les cellules CR restent bloquées en phase G2/M du cycle cellulaire. De plus, nous avons observé un pool de cellules ayant un contenu anormal en ADN puisqu'elles possèdent 8 copies d'ADN. Ce phénomène est généralement traduit par une polynucléation que l'on a montré par marquage par le DAPI. Enfin, nous montrons également qu'il y a une accumulation des dommages à l'ADN puisqu'il y a une augmentation significative des foci γH2AX après 6 jours de traitement. Ces foci γH2AX ne sont pas dus à un effet direct du BX795 sur l'ADN puisque nous montrons qu'après 6h, 16h ou 24h de traitement nous induisons pas de foci.

Conclusions : Cette étude permet de montrer qu'un traitement par le BX795, inhibiteur potentiel de IKKe, entraîne une anomalie du cycle cellulaire, dans les cellules CR. Ainsi, les cellules vont arrêter de proliférer et bloquer en phase G2 du cycle cellulaire. Mais la cellule continue de répliquer son ADN, avec une accumulation de dommages à l'ADN. Cela entraîne une catastrophe mitotique. Ces résultats suggèrent que cette stratégie thérapeutique pourrait retarder ou traiter plus efficacement le cancer de la prostate résistant à la castration.

Antibioprophylaxie pour les biopsies prostatiques guidées par échographie transrectale : Comparaison d'efficacité entre la ciprofloxacine et une combinaison de ciprofloxacine et de fosfomycine

Alexandre Morin¹, Marco Bergevin^{2,3}, Nathalie Rivest^{2,3}, Steven P. Lapointe^{2,3,4}
¹Université de Sherbrooke; ²Université de Montréal; ³Hôpital de la Cité-de-la-Santé; ⁴Hôpital de Saint-Eustache

Introduction : Les quinolones sont présentement l'antibioprophylaxie (ATBPx) de choix, selon les recommandations canadiennes pour les biopsies de prostate guidées par échographie transrectale (BxPTR). Or, plusieurs études ont démontré une augmentation du taux de complications infectieuses post-BxPTR associée à l'émergence de *E. coli* résistants aux quinolones. L'objectif de cette étude était de comparer le taux d'urosepsis post-BxPTR entre deux régimes d'ATBPx orale : ciprofloxacine (CIP) seule et une combinaison de ciprofloxacine et de fosfomycine (CIP/FOS).

Méthodes : Une étude quasi-expérimentale rétrospective a été réalisée sur tous les patients qui ont eu une BxPTR entre Janvier 2012 et Décembre 2015 dans deux hôpitaux québécois. La prophylaxie fût modifiée de CIP à CIP/FOS en Décembre 2013. Les dossiers médicaux des sujets ont été révisés et analysés selon les résultats microbiologiques, les visites à l'urgence, les hospitalisations et selon 14 facteurs de risques reconnus dans la littérature relatifs aux complications infectieuses post-BxPTR. L'urosepsis survenant dans un intervalle de moins d'un mois suivant la BxPTR était l'issue primaire. Le risque relatif d'urosepsis selon l'antibioprophylaxie administrée a été calculé à l'aide d'une régression log-binomiale considérant le coefficient de propension pondéré des facteurs de risques recueillis.

Résultats : Sur les 2287 patients qui ont eu une BxPTR, 1090 ont pris de la CIP seule et 1197 une combinaison de CIP/FOS. Au total, 14 cas d'urosepsis ont été identifiés. L'incidence d'urosepsis chez les sujets sur CIP était de 1.1% (12/1090) et a chuté à 0.2% (2/1197) pour ceux avec CIP/FOS. Notre analyse indique que CIP/FOS a significativement réduit le risque d'urosepsis comparativement à la CIP seule (RRa = 0.16; p = 0.021). L'*E. coli* était le pathogène le plus commun (12/14), causant 7 bactériémies. 7/12 *E. coli* étaient résistants à la CIP, dont 5 isolats sanguins. 11/12 *E. coli* ont été détectés chez les patients sur CIP seule et ceci inclut tous les *E. coli* résistants à la CIP et les isolats sanguins. Il y a également eu 1 cas d'hémoculture positive au *B. fragilis* dans le groupe CIP/FOS.

Conclusions : La réduction du taux d'urosepsis post-BxPTR par l'ATBPx CIP/FOS est statistiquement significative. En effet, la FOS couvre la majorité des *E. coli* résistants à la CIP et pourrait potentiellement avoir un effet additif ou synergique pour les souches sensibles. Ce régime oral élimine le besoin d'avoir recours au dépistage par écouvillonnage rectal. Avant d'adopter cette ATBPx à grande échelle, d'autres études sont requises pour corroborer ces résultats. De plus, une comparaison avec FOS seule serait souhaitable.

Augmented perineal urethrostomy using dorsal buccal mucosa graft: Surgical technique

Mélanie Aubé¹, Ramón Virasoro², Kurt McCammon², Gerald Jordan², Jessica DeLong²

¹McGill University; ²Eastern Virginia Medical School

Introduction : Perineal urethrostomy augmented with a dorsal buccal mucosa graft (BMG) is an effective surgical option for complex anterior urethral strictures with a compromised proximal lumen. Our aim is to present our surgical technique, as well as our results from our initial series and collaboration from an international centre.

Méthodes : A retrospective chart review of all adult patients who underwent urethral reconstruction with perineal urethrostomy using a buccal mucosal graft between January 1, 2002 and January 1, 2013 was performed. All surgeries were performed by three surgeons using the same technique, detailed in our video. Success was defined as no need for additional treatment following definitive surgery.

Résultats : A total of 44 patients met inclusion criteria. Mean patient age was 60 years (range 44–81). All strictures were pananterior. Etiologies included idiopathic in 16 (36%), lichen sclerosus in 10 (23%), iatrogenic in seven (16%), failed hypospadias repair in six (14%), Fournier's in three (7%), urethral cancer in one (2%), and penile cancer in one (2%). Mean followup was 45 months (range 6–136). Overall success was 80%, with nine patients requiring further treatment, including successful revision in five and periodic dilations in four.

Conclusions : BMG perineal urethrostomy is a valid alternative for complex urethral strictures due to lichen sclerosus, previous failed reconstructions or hypospadias cripples. Mid-term results are encouraging for this novel technique.

Intervention nutritionnelle chez des patients avec un cancer de la prostate de bas grade : Résultats sur la diète et sur le profil d'acides gras en circulation et dans la prostate

Hanane Moussa¹, Marie-Hélène Guertin¹, Janie Allaire², Karine Robitaille¹, Molière NGuile-Makao¹, Jean-François Pelletier¹, Caroline Diorio¹, Benoit Lamarche², Pierre Julien¹, Vincent Fradet¹

¹Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval – L'Hôtel-Dieu de Québec; ²Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels (INAF), Université Laval

Introduction : Les patients atteints de cancer de la prostate (CaP) de bas grade pourraient bénéficier d'interventions nutritionnelles et de changements d'habitudes de vie. Les oméga-3 ($\omega 3$) aideraient à ralentir la progression du CaP via ses propriétés anti-inflammatoires. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'une intervention nutritionnelle comparativement à la prise d'inhibiteurs 5 α -reductase dustateride (5-ARI), sur 1) la consommation en acides gras (AG), 2) le profil d'AG en circulation et 3) le profil d'AG dans le tissu prostatique, chez des patients atteints d'un CaP de bas grade.

Méthodes : 120 patients sous surveillance active pour un CaP de bas grade (Gleason=6) ont été randomisés à une intervention nutritionnelle ou à la prise de 5-ARI pendant les six premiers mois de l'essai clinique randomisée de phase IIB. L'intervention nutritionnelle réalisée par une nutritionniste visait à augmenter la consommation en $\omega 3$, spécifiquement les $\omega 3$ à longues chaînes (LC $\omega 3$) et diminuer celle en $\omega 6$, gras saturés et gras *trans*. Tous les patients ont ensuite reçu les deux interventions combinées pendant six mois additionnels, totalisant un an de suivi. Un questionnaire alimentaire validé a été complété à la randomisation, et trimestriellement pendant la durée de l'étude. Des bilans du profil d'AG en circulation (membrane des globules rouges, GR) et dans le tissu prostatique (biopsies) ont été effectués à la randomisation, à six et à 12 mois.

Résultats : Après six mois, les patients ayant reçu l'intervention nutritionnelle ont augmenté leur consommation en LC $\omega 3$ de 0.43g/jour ($p < 0,01$) et diminué leur ratio $\omega 6/\omega 3$ de 1.5 ($p < 0,01$). Ces changements se sont reflétés dans le profil d'AG des GR: LC $\omega 3$ (+1%, $p = 0,02$) et ratio $\omega 6/\omega 3$ (-0.5, $p = 0,01$). Aucune différence significative n'a été notée dans le groupe 5-ARI, ni dans le profil d'AG du tissu prostatique des deux groupes. À 12 mois, 24% des patients du groupe diète avaient progressé (Gleason ≥ 7), comparativement à 29% dans le groupe 5-ARI.

Conclusions : Une intervention nutritionnelle permet d'augmenter la consommation en $\omega 3$, ainsi que diminuer le ratio $\omega 6/\omega 3$ chez des patients avec un CaP de bas grade. Ces changements sont observables dans les GR sanguins. De manière inattendue, le profil d'AG du tissu prostatique à 6 mois ne semble pas affecté par cette intervention nutritionnelle. L'activité métabolique de la prostate, contrairement aux globules rouges, pourrait en être la cause. Des recherches additionnelles sont importantes et justifiées pour mieux comprendre les mécanismes dans le tissu prostatique en lien avec les AG.

Optimization of the 2014 Gleason grade grouping in a cohort of patients with localized prostate cancer in Quebec: An analysis of the procure cohort

Michel Wissing^{1,2}, Fadi Brimo³, Simone Chevalier¹, Eleonora Scarlata¹, Ginette McKercher^{1,4}, Ana O'Flaherty¹, Saro Aprikian⁴, Valérie Thibodeau⁴, Fred Saad⁵, Michel Carmel⁶, Louis Lacombe⁷, Bernard Têtu⁸, Nadia Ekindi-Ndong⁹, Mathieu Latour¹⁰, Dominique Trudel¹⁰, Armen Aprikian¹

¹Department of Urology, McGill University Health Centre; ²Division of Cancer Epidemiology, Department of Oncology, McGill University; ³Department of Pathology, McGill University Health Centre; ⁴PROCURE, Mount Royal, QC; ⁵Department of Surgery, Université de Montréal; ⁶Department of Surgery, Université de Sherbrooke; ⁷Department of Surgery, Université Laval; ⁸Department of Pathology, Université Laval;

⁹Department of Pathology, Université de Sherbrooke; ¹⁰Department of Pathology and Cell Biology, Université de Montréal

Introduction : We evaluated the five-tier grouping for Gleason scoring (GG) of prostate cancers adopted by the International Society of Urology Pathology (ISUP) in 2014, and propose modifications to optimize its performance.

Méthodes : Data were obtained from PROCURE, a prospective cohort of patients with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy in Quebec between 2006 and 2013. Surgical specimens were evaluated by genitourinary pathologists using 2014 ISUP criteria. Treatment failure was defined as biochemical recurrence and/or initiation of secondary, non-adjuvant therapy. Analyses were conducted using Kaplan-Meier methods, log-rank tests, Cox proportional hazards models, and Harrell's concordance indices (HCI).

Résultats : A total of 1917 patients were included; median followup was 69 months. Five-year treatment failure rates were 9.6%, 23.5%, 43.1%, 52.6%, and 84.3% in GG1–5 ($p < 0.001$ when comparing GG2 to GG3). Primary Gleason pattern (4/5) predicted treatment failure in GG5 (five-year failure rates 82.3% vs. 97.1%, respectively; $p = 0.001$). Treatment failure rates for patients in GG2 and GG3 with a tertiary Gleason 5 pattern were higher than patients in the same group without tertiary pattern ($p < 0.001$), but were comparable to rates for patients in GG3 or 4 without tertiary pattern ($p > 0.3$). The five-tier GG had improved accuracy as a prognostic indicator compared to the four-tier system (HCI 0.716 vs. 0.676). When upgrading patients in GG2/3 with a tertiary Gleason 5 pattern to GG3/4, and separating GG5 patients by primary Gleason pattern, the HCI increased to 0.730.

Conclusions : The five-tier GG system increased accuracy to predict treatment failure compared to previous grading systems, but can be further improved.

Choix de traitement des hommes atteints de cancer de la prostate localisé en contexte de région éloignée du Québec

Abir El-Haouly¹, Frédéric Liandier², Hares El-Rami², Anaïs Lacasse¹, Alice Dragomir³

¹Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue; ²Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue; ³McGill University

Introduction : Le cancer de la prostate est au 1^{er} rang des cancers chez les hommes au Québec. Les hommes atteints de la forme localisée de ce cancer se voient offrir plusieurs options de traitement équivalentes en efficacité, mais différentes en effets indésirables. Lors de ce choix, ils doivent comprendre beaucoup d'informations médicales complexes, et ce dans un contexte de stress et d'anxiété occasionné par l'annonce du diagnostic. Actuellement, le choix de traitement des patients atteints de cancer de la prostate localisé est peu documenté. Au Québec, une seule étude (Tausky et al., 2008) existe à notre connaissance. Toutefois, celle-ci s'est déroulée dans un grand centre urbain (Montréal) et n'a donc pas intégré la problématique propre aux régions éloignées, soit celle que toutes les options de traitement peuvent ne pas y être offertes. De surcroît, cette étude a inclus des patients présélectionnés pour être traités par la brachythérapie. Ce qui ne représente évidemment pas l'ensemble des patients aux prises avec le cancer de la prostate. Par conséquent, la présente étude est la seule qui répond à un besoin de connaissances propres aux régions éloignées et qui s'intéresse à des patients pouvant choisir n'importe quelle option parmi la panoplie de traitements disponibles. L'objectif de cette étude est de décrire et caractériser le choix de traitement des hommes atteints de cancer de la prostate localisé habitant la région éloignée de l'Abitibi-Témiscamingue. Plus précisément, les traitements choisis par les patients, leur préférence d'implication dans le choix, leur incertitude face au choix, leur regret après le choix ainsi que les raisons associées à ce choix sont décrits.

Méthodes : Entre décembre 2016 et mars 2018, un recrutement de patients atteints de cancer de la prostate s'est déroulé à la Clinique externe d'urologie de l'Hôpital de Rouyn-Noranda du Centre intégré de santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue (CISSS-AT). Les données ont été colligées grâce à un questionnaire autoadministré rempli à domicile. Les données cliniques relatives au taux d'APS, au grade et au stade du cancer ont été prélevées des dossiers médicaux des participants.

Le protocole de la présente recherche a été soumis pour approbation au Comité d'éthique de la recherche de l'Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue et au Comité d'éthique de la recherche du Centre intégré de santé et des services sociaux des Laurentides qui chapeaute le CISSS-AT en ce qui concerne l'éthique de la recherche et a obtenu les certificats attestant du respect des normes éthiques.

Résultats : Un total de 140 participants a retourné à l'équipe de recherche le questionnaire rempli. Parmi ces participants, 107 (âge moyen : $68 \pm 7,46$) avaient déjà vécu une expérience de cancer de la prostate et avaient eu à faire un choix de traitement. Le traitement le plus fréquemment choisi par ces patients était la radiothérapie externe (37,4 %) suivie de la radiothérapie interne (29,9 %), de la prostatectomie radicale (23,4 %) et finalement de la surveillance active (9,3 %). La majorité des patients (53,3 %) préférait jouer un rôle actif dans le choix de son traitement. Plus du quart des patients (29 %) vivait un conflit décisionnel quant au traitement à choisir (41 %) et 6 % regrettaient leur choix. Le médecin, la/le conjoint(e) ainsi que des personnes ayant déjà vécu une expérience de cancer de la prostate étaient les trois sources d'informations les plus fréquemment consultées par les patients avant de choisir leur traitement. Quant aux raisons associées au choix, les résultats de l'étude montrent que la volonté des patients d'éviter la chirurgie constitue le déterminant de leur choix ($p = 0,000$; OR ajusté = 2,582 ; IC 95 %, 1,715-3,889).

Conclusions : Bien que la radiothérapie soit un traitement qui n'est pas offert en Abitibi-Témiscamingue, région éloignée du Québec, elle est le traitement le plus fréquemment choisi par les patients. Vouloir éviter la chirurgie constitue le déterminant de ce choix.

Étude du lien entre l'activité physique et le taux d'adiponectine dans une cohorte d'hommes à risque élevé de cancer de la prostate

Lamoussa Diabaté^{1,5}, Laurence Bettan¹, Molière Nguile-Makao¹, Hélène Hovington¹, Fred Saad², Michel Carmel³, Armen Aprikian⁴, Yves Fradet^{1,5}, Vincent Fradet^{1,5}

¹Centre de Recherche du CHU de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec; ²Centre de Recherche du CHUM; ³Centre de Recherche du CHUS; ⁴Institut de Recherche du CUSM; ⁵Faculté de Médecine, Université Laval

Introduction : Chaque jour, 58 Canadiens reçoivent un diagnostic de cancer de la prostate (CaP). Le risque de CaP est en partie associé aux habitudes de vie, incluant l'activité physique (AP). Le lien entre l'AP et le risque de CaP est encore mal défini, mais impliquerait la modulation de certains biomarqueurs dont l'adiponectine, une hormone impliquée dans le métabolisme des lipides et du glucose. Nous croyons que le taux d'adiponectine plasmatique est associé à l'AP, et pourrait influencer le risque de CaP. L'objectif de ce projet est d'analyser le lien entre l'AP et l'adiponectine dans une cohorte d'hommes à risque élevé de CaP.

Méthodes : Des hommes à haut risque de développer un CaP participent à une étude multicentrique visant à évaluer le rôle des habitudes de vie sur le risque de CaP. Nous avons mesuré le score d'AP avec le questionnaire validé *Codin-Leisure-Time* et classifié les participants en deux catégories (actifs/inactifs). Le taux d'adiponectine a été mesuré dans le plasma pour chaque participant. Le lien entre l'AP et l'adiponectine a été évalué par régression linéaire.

Résultats : L'âge moyen des 795 premiers participants est de 62 ans (± 7) et le taux moyen d'adiponectine est de $8 \mu\text{g/mL}$ (± 3). 484 participants (61 %) sont physiquement actifs. Les modèles multivariés ajustés pour l'âge, l'alcool, l'indice de masse corporelle, tour de taille, statut fumeur, revenu familial et certaines maladies métaboliques montrent que les participants inactifs ont un taux d'adiponectine plus élevé, mais non significatif, de $0,17 \mu\text{g/mL}$ (IC_{95%} [-0,21;0,55], $p=0,4$) en comparaison aux participants actifs.

Conclusions : Ces résultats ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien entre l'AP et le taux d'adiponectine chez les hommes ayant un risque élevé de CaP. Cependant, la relation entre l'AP et d'autres biomarqueurs seront étudiés afin d'identifier des biomarqueurs, potentiellement modifiables par l'environnement, qui permettraient de stratifier le risque de CaP.

Risk factors for deviation of preoperative planned neurovascular bundle preservation during robotic radical prostatectomy

Félix Couture^{1,2}, Stefano Polesello^{2,3}, Côme Tholomier^{2,3}, Helen D. Bondarenko², Pierre I. Karakiewicz², Sebastiano Nazzani^{2,4}, Felix Preisser^{2,5}, Assaad El-Hakim², Kevin C. Zorn²

¹Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke; ²Centre Hospitalier de l'Université de Montréal; ³McGill University Health Centre; ⁴IRCCS Policlinico San Donato, University of Milan; ⁵University Hospital Hamburg-Eppendorf

Introduction : We aimed to identify risk factors predicting intraoperative change in neurovascular bundle (NVB) preservation technique during robot-assisted radical prostatectomy (RARP).

Méthodes : Prospective data from 578 RARPs performed by a single surgeon (KCZ) were reviewed. Side-specific NVB preservation technique was planned preoperatively. Surgical techniques were either nerve-sparing (NS; interfascial technique), or non-interfascial technique (NIFT; partial extrafascial and wide extrafascial techniques). Preoperative factors of age, body mass index (BMI), prostate-specific antigen (PSA), tumour stage, prostate volume, number of lifetime biopsies, history of post-biopsy sepsis, Gleason score, preoperative SHIM score, and time from biopsy to surgery were compared to change in surgical technique. Side-specific analyses were also performed, including variables such as laterality, maximum percentage of disease in ipsilateral core biopsies, total number of ipsilateral positive core biopsies, and ipsilateral ECE on final pathology. Multivariable logistic regression models were used to identify any significant predictors of deviation in surgical technique. We also assessed functional (potency, urinary continence) and oncological (positive surgical margins [PSM], biochemical recurrence [BCR]) outcomes based on surgical technique.

Résultats : A total of 271 (46.9%) cases underwent some intraoperative change in NVB preservation from their preoperative plan, with 176 (46.2%) of the 381 patients planned for bilateral NS undergoing at least one unplanned NIFT; 332 (37.7%) of the 880 prostate sides planned for NS underwent unplanned NIFT. In patient-specific multivariate analyses, older age, Gleason ≥ 7 , and post-biopsy sepsis were significant predictors of unplanned NIFT. In prostate side-specific multivariate analyses, older age, Gleason ≥ 7 , post-biopsy sepsis, prostate volume, and left-sided dissections were associated with more unplanned NIFT. Older age and left-sided dissections were also associated with less unplanned NS. Number of previous lifetime biopsies, time from biopsy to RARP, and BMI were not significant predictors of unplanned NIFT in multivariate analyses. As expected, patients with an intraoperative change to NIFT had poorer functional outcomes.

Conclusions : Our findings provide a first insight into factors leading to change in NVB preservation surgical planning during RARP, which directly affects functional outcomes. Older age, Gleason ≥ 7 , post-biopsy sepsis, larger prostate volume, and side-specific laterality were significant predictors of more unplanned NIFT during RARP, which should guide patient counselling when discussing risks of surgery and functional outcomes. Finally, the number of lifetime biopsies did not have an effect on NVB preservation, suggesting that more biopsies in patients on active surveillance may not lead to more unplanned NIFT.

Une nouvelle stratégie thérapeutique pour améliorer la réponse à l'enzalutamide dans le cancer de la prostate

Amine Lounis, Benjamin Péant, Fred Saad
Université de Montréal, CRCHUM, Institut de Cancer de Montréal

Introduction : Le cancer de la prostate (CP) constitue le cancer le plus répandu chez les hommes. Une des thérapies utilisées pour le CP est l'hormonothérapie comme le traitement à l'enzalutamide (ENZ). Cependant, comme pour la majorité des traitements des rechutes ont été observées chez des patients traités à l'ENZ. Des études ont montré que les cellules cancéreuses acquièrent la capacité d'activer la lipogenèse de novo (LDN). Le but de notre étude est de voir si la LDN joue un rôle dans la réponse à l'ENZ dans le CP.

Méthodes : Nous avons utilisé une lignée hormonosensible (LNCaP) et une lignée résistante à la castration (C4-2B). Nous avons traité ces

cellules avec de l'ENZ (20 uM), un inhibiteur de la LDN (SCD1 INH, 10 uM) et une combinaison des deux traitements (Combo) pendant 72 h. Nous avons analysé l'effet de ses différents traitements sur la prolifération des cellules cancéreuse et la viabilité cellulaire. Finalement, nous avons analysé l'effet des traitements sur l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique (RE) et la production des ROS.

Résultats : Nos résultats montrent que la combinaison des traitements induit une diminution plus importante de la prolifération cellulaire et une

augmentation de la mort cellulaire comparée à la monothérapie. Nous avons observé une augmentation du stress cellulaire caractérisé par une diminution de l'autophagie, une augmentation du stress du RE et de la production de ROS dans les lignées traitées avec le combo.

Conclusions : Notre étude montre que la combinaison de l'ENZ avec un inhibiteur de la lipogenèse de novo pourrait améliorer la réponse à l'ENZ aussi bien dans les cellules prostatiques ce qui éviterait la rechute et la résistance à ce traitement.