

Université de Montréal

**Le carcinome intracanalair de la prostate : indication
potentielle pour la radiothérapie adjuvante**

par Vincent Quoc-Huy Trinh

Faculté de Médecine

Programme de sciences biomédicales, option générale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences

Décembre 2018

© Vincent Quoc-Huy Trinh, 2018

Résumé

Contexte : Le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P) est une variante de cancer de la prostate (CaP) qui est retrouvée au sein des formes usuelles. Plusieurs études observent que l'IDC-P possède une biologie qui lui est unique et qui répond différemment aux traitements normalement offerts aux patients atteints d'une maladie avancée. La réponse au traitement chez les hommes atteints d'un CaP localisé avec IDC-P n'a pas encore été étudiée.

Objectif : Vérifier l'impact de la radiothérapie adjuvante (RTAJD) chez les patients avec un CaP localisé et du IDC-P.

Méthodes : Nous avons effectué une étude rétrospective d'hommes avec un CaP localisé traité par prostatectomie radicale (PR) avec ou sans RTAJD, de deux centres (1993-2015). Les critères d'exclusion étaient l'utilisation d'un autre type de traitement avant la récurrence biochimique (BCR), et un APS détectable à la suite du dernier traitement. L'issue primaire était la BCR. Les patients étaient réunis selon le traitement (PR_{seule}/PR+RTAJD), le statut d'IDC-P et la présence de facteurs de haut-risque (FHR) : Groupes de grade 4 et 5, marges positives, stade pT3.

Résultats : Nous avons révisé 293 PR (suivi médian de 99 mois, avec 63 BCR). Quarante-huit patients (16,4%) étaient traités par PR+RTAJD. Une régression de Cox multivariée pour la BCR indique que l'IDC-P avait l'impact le plus important comparativement aux autres FHR (HR=2,39, 95%CI : 1,44-3,97), tandis que la RTAJD montre un effet protecteur (HR=0,38, 95%CI : 0,17-0,85). Chez les patients IDC-P[+], l'impact de la RTAJD sur le risque de BCR était supérieur comparativement à l'impact chez les patients IDC-P[-]. Les patients IDC-P[+] qui n'ont pas reçu de RTAJD avaient la pire courbe de survie sans BCR (log-rank $P=0,023$).

De plus, l'impact de l'IDC-P sur la survie sans BCR était équivalent à l'impact de ≥ 1 FHR (log-rank $P=0,995$).

Conclusion : Les hommes avec de l'IDC-P n'ayant pas reçu de RTAJD avaient les pires taux de BCR, et l'IDC-P démontre le même impact sur le risque de BCR que les FHR actuellement utilisés comme indications pour la RTAJD. Si validés, nos résultats suggèrent que la RTAJD devrait être considérée chez les hommes avec de l'IDC-P.

Mots-clés : Radiothérapie adjuvante, récurrence biochimique, carcinome intracanalair de la prostate, prostatectomie radicale.

Abstract

Background: Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) is a variant of prostate cancer (PC) that can be found amongst usual forms. Studies observed that IDC-P has a different biology and response pattern to treatments usually offered to patients with advanced disease. Treatment response for localised PC with IDC-P has never been studied.

Objective: To test the impact of adjuvant radiotherapy (ART) in patients with localized PC and IDC-P.

Methods: We performed a retrospective study of men with localized PC treated by radical prostatectomy (RP) with or without ART, from two centers (1993–2015). Exclusion criteria were the use of another type of treatment prior to BCR, and detectable PSA following RP or ART. Primary outcome was BCR. Patients were grouped by treatment (RP_{only}/RP+ART), IDC-P status, and presence of high-risk features (HRF: Grade Groups 4–5, positive margins, pT3 stage).

Results: We reviewed 293 RP specimens (median follow-up 99 months, 63 BCR). Forty-eight patients (16.4%) were treated by RP+ART. Multivariate Cox regression for BCR indicated that IDC-P had the strongest impact compared to other HRF (HR=2.39, 95%CI:1.44-3.97), while ART reduced the risk of BCR (HR=0.38, 95%CI: 0.17-0.85). The protective effect of ART was superior in IDC-P[+] patients, when compared to IDC-P[-] patients. IDC-P[+] patients who did not receive ART had the worst BCR-free survival (log-rank $P=0.023$). Furthermore, IDC-P had the same impact on BCR-free survival as ≥ 1 HRF (log-rank $P=0.955$).

Conclusion: Men with IDC-P who did not receive ART had the highest BCR rates, and IDC-P had the same impact as ≥ 1 HRF, which are often used as ART indications. Once validated, ART should be considered in patients with IDC-P.

Keywords: Adjuvant radiotherapy, biochemical recurrence, intraductal carcinoma of the prostate, radical prostatectomy.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations françaises du mémoire	x
Liste des abréviations anglaises de l'article.....	xi
Dédicace.....	xii
Remerciements.....	xiii
1. Introduction.....	1
1.1 Cancer de la prostate.....	1
1.1.1 Épidémiologie	1
1.1.2 Facteurs de risque	2
1.1.3 Pathophysiologie.....	5
1.1.4 Diagnostic initial.....	7
1.1.5 Interprétation histologique.....	11
1.1.6 Stadification et facteurs pronostics	18
1.1.7 Modalités de traitement.....	23
1.2 Carcinome intracanalair de la prostate.....	25
1.2.1 Définition et incidence de l'IDC-P	25
1.2.2 Pathophysiologie de l'IDC-P	28
1.2.3 Association de l'IDC-P avec les facteurs classiques de mauvais pronostic du CaP	29
1.2.4 L'IDC-P en tant que facteur de pronostic indépendant	30
1.2.5 Effet de l'IDC-P sur la réponse au traitement.....	32
1.2.6 Enjeux actuels pour l'IDC-P	34
1.3 Prémisses du projet	34
1.4 Hypothèse et objectifs du projet	34

2. Résultats expérimentaux (par article soumis à Radiation Oncology).....	35
2.1 Page de présentation	35
2.2 Résumé de l'article	37
2.3 Introduction de l'article.....	38
2.4 Matériels, patients et méthodes de l'article.....	39
2.4.1 Cohorts and clinical data.....	39
2.4.2 Histopathological review of radical prostatectomy specimens.....	39
2.4.3 Adjuvant radiation therapy protocols.....	40
2.4.4 Patient grouping	40
2.4.5 Outcome.....	40
2.4.6 Statistical analysis	40
2.5 Résultats de l'article.....	41
2.5.1 Clinical and histopathological baseline characteristics.....	41
2.5.2 Cox regression analysis of all patients.....	41
2.5.3 BCR-free survival in patients with ≥ 1 HRF	41
2.5.4 Impact of IDC-P in patients without any HRF: IDC-P as a stand-alone criterion for ART.....	42
2.6 Discussion de l'article.....	43
2.7 Conclusion de l'article	46
2.8 Remerciements de l'article	47
2.9 Déclarations de l'article	48
2.10 Tableaux de l'article	49
2.11 Figures de l'article	52
3. Discussion générale	57
3.1 Approche scientifique de l'étude et la motivation clinique	57
3.2 Impact de la RTAJD et de l'IDC-P sur la population d'étude entière	58
3.3 Impact de la radiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'IDC-P.....	59
3.4 Impact de l'IDC-P chez les cancers peu agressifs	59
3.5 Comparaison de l'impact d'IDC-P contre l'impact des autres indications de radiothérapie adjuvante.....	60

3.6 Limitations de l'étude	61
3.7 Perspectives de l'étude.....	62
4. Conclusion	64
5. Bibliographie.....	65
6. Article en annexe	i

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification du risque suite à un bilan initial à travers les catégories D’Amico, traduit de la <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (206).....	18
Tableau 2. Stadification T des cancers de la prostate, traduit de <i>l’American Joint Cancer Committee</i> , 8 ^e édition (233).	20
Tableau 1 de l’article. Baseline characteristics of patients according to presence of IDC-P. 49	
Tableau 2 de l’article. Comparative baseline characteristics of patients, stratified according to presence of high-risk features, treatments and IDC-P status.	50
Tableau 3 de l’article. Cox regression analysis for the prediction of BCR in all patients from two academic centres	51

Liste des figures

Figure 1.	Anatomie fonctionnelle de la prostate.	8
Figure 2.	Représentation des différents patrons de grades de Gleason.	12
Figure 3.	Exemple d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 3, avec un patron minoritaire de Gleason 4 (coloration HE, 100X).....	13
Figure 4.	Exemple d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 4, avec un patron secondaire de Gleason 3 (coloration HE, 100X).	14
Figure 5.	Exemple d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 5, avec un patron minoritaire de Gleason 4.....	15
Figure 6.	Exemple de néoplasie intraépithéliale de haut-grade (HGPIIN).....	16
Figure 7.	Carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P).....	27
Figure 1.	(Article) Routine hematoxylin and eosin (200X) of intraductal carcinoma of the prostate.	52
Figure 2.	(Article) Study workflow.....	53
Figure 3.	(Article) Kaplan-Meier curve of BCR-free survival following radical prostatectomy in patients with at least one high-risk feature, according to IDC-P and treatment status.	54
Figure 4.	(Article) Kaplan-Meier curve of BCR-free survival following radical prostatectomy of patients without any high-risk features.....	55
Figure 5.	(Article) Kaplan-Meier curve of BCR-free survival following radical prostatectomy, comparing the effect of IDC-P (without any high-risk features) against patients with at least one high-risk feature (without IDC-P).....	56

Liste des abréviations françaises du mémoire

ADN : Acide désoxyribonucléique
AR : Récepteur d'androgène.
BCR : Récurrence biochimique.
CaP : Cancer de la prostate.
CNV : Altération du nombre de copies.
EPE : Extension extraprostatique.
EVS : Envahissement des vésicules séminales.
FGF : Facteur de croissance des fibroblastes.
FHR : Facteur de haut-risque.
GG : Groupe de grade.
HR : Hazard ratio
IDC-P : Carcinome intracanalair de la prostate.
IGF-1 : Facteur de croissance insulín-like.
OR : Odds-ratio.
PIN : Néoplasie intraépithéliale.
PR : Prostatectomie radicale.
RTAJD : Radiothérapie adjuvante.
SNP : Polymorphisme d'un nucléotide.

Liste des abréviations anglaises de l'article

ART: Adjuvant radiotherapy.

BCR: Biochemical recurrence.

CNV: Copy number variants.

EPE: Extraprostatic extension.

GG: Grade group.

GS: Gleason score.

HR: Hazard ratio.

HRF: High-risk feature.

IDC-P: Intraductal carcinoma of the prostate.

LVI: Lymphovascular invasion.

RP: Radical prostatectomy.

PC: Prostate cancer.

PM : Positive margin.

SVI : Seminal vesicle invasion.

Dédicace

À Lien, Duc, Nga, Hung, Giao, Chuong, Xuan-Vi, Paula, Kim, Zoé et Léo – je dois mon succès et mon bonheur à ma famille.

Remerciements

Je suis reconnaissant de tous les efforts des patients ayant participé aux projets. J'espère que mes travaux leur bénéficieront un jour.

Je remercie les organismes subventionnaires qui ont rendu nos travaux possibles : Fonds de Recherche Québec – Santé, Institut du cancer de Montréal, le Centre de Recherche du CHUM, Prostate Cancer Canada et la Société Canadienne du Cancer.

Je me souviendrai toujours de mes mentors, des exemples d'excellence qui m'ont fait découvrir ma passion : Dre Dominique Trudel, Dre Zoha Kibar, Dr Denis Thérien, Dr Jacques Michaud, Dr Louis Gaboury et Dr Quoc-Dien Trinh.

1. Introduction

L'introduction porte premièrement sur les concepts principaux du cancer de la prostate (CaP). Une exploration des facteurs de risque et de la pathophysiologie du CaP est nécessaire à la compréhension de ses modalités de traitements. En plus, les éléments décisionnels menant au choix de celles-ci seront détaillés, car l'enjeu principal du diagnostic du CaP est la prédiction de son évolution afin de choisir le traitement initial optimal.

Cette révision nous permettra de mieux comprendre le sujet de cette maîtrise, le carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P). C'est une variante de cancer souvent retrouvée en petite quantité, adjacente au CaP usuel. Il se présente souvent de façon concomitante aux cancers agressifs, mais aussi dans les cancers de bas grade. Je vais présenter ses particularités moléculaires, son apparence histologique et son effet indépendant sur différents types de récurrences chez les hommes atteints de CaP. Avec cette information, l'importance de son intégration dans les protocoles de traitements devient claire. En effet, il n'est actuellement pas pris en compte dans les différentes lignes directrices. Or, l'objectif de mon projet de maîtrise était de tester le rôle de l'IDC-P en tant que possible indication pour la radiothérapie adjuvante (RTAJD) dans le traitement du CaP.

1.1 Cancer de la prostate

1.1.1 Épidémiologie

Vingt et un mille trois cents nouveaux cas de CaP ont été recensés au Canada pour l'année 2017, représentant le cancer le plus fréquent chez les hommes canadiens (1). Quatre mille quatre-vingt-dix en sont morts, faisant du CaP la troisième cause de mortalité oncologique chez les hommes canadiens (1).

Analysé sur une plus longue période de temps, des années 1990 à 2010, le taux de mortalité spécifique au cancer de la prostate a chuté de façon significative (2, 3). La théorie principale devant cette chute notable serait la détection du cancer à un stade plus bas grâce à la conscientisation du public envers cette maladie, au dépistage et à l'amélioration des modalités

de traitement (2). Une hypothèse alternative est que les cas dépistés sont moins enclins à mener au décès, et biaisent les statistiques de survie (2, 3).

Durant les dernières années, l'incidence du CaP a diminué avec les modifications aux lignes directrices de dépistage du cancer de la prostate (4-6). En référence aux études démontrant son effet marginal sur la mortalité, il est maintenant déconseillé internationalement de dépister systématiquement pour tous les hommes âgés de 40 à 70 ans sans facteur prédisposant (7). Les effets sur la mortalité et la morbidité associées à ces changements restent à suivre (4, 5, 7, 8).

1.1.2 Facteurs de risque

Des études à propos de l'incidence du CaP notent une augmentation abrupte à partir de l'âge de 50-55 ans chez les hommes blancs sans histoire familiale, atteignant un sommet vers 70-74 ans (9, 10). En effet, la prostate semble particulièrement affectée par les changements reliés à l'âge. Notamment, les incidences d'hypertrophie bénigne de la prostate, de la néoplasie intraépithéliale (PIN) et du CaP augmentent avec l'âge (11-14). Certaines études suggèrent qu'il y aurait une accumulation d'adduits à l'acide désoxyribonucléique (ADN) et une augmentation de fréquence de bris dans les brins d'ADN associées avec le vieillissement (15-17). Ces atteintes à l'ADN seraient principalement dues au stress oxydatif, suite à un déséquilibre entre l'homéostasie pro-oxydant et antioxydant (17, 18). Les oxydants sont composés de radicaux libres et ses dérivés, dont le profil mutagène a été démontré par multiples études les associant au CaP (19-22).

L'ethnicité est aussi très liée au CaP. Les Américains de race noire ont un risque de cancer de la prostate de 60% plus élevé que les Américains blancs (9). La mortalité chez ce premier groupe est presque doublée comparativement au deuxième (9). Actuellement, il est toujours difficile de cibler la cause exacte qui sous-tend ces trouvailles, étant donné les disparités importantes du niveau socioéconomique, du stade initial au diagnostic du CaP et de la possible pathophysiologie différente entre les groupes (23-28). La diète pourrait aussi expliquer la différence raciale (21). Notamment, les Américains noirs ont une diète plus riche en gras, qui elle serait associée au CaP (21). De plus, un effet migratoire, possiblement secondaire à la diète, est aussi observé. Les Japonais qui immigreront aux États-Unis ont un niveau de risque de CaP

qui s'approche de celui des Américains blancs, et ce niveau de risque est proportionnel au temps passé aux États-Unis (29). Bien que les Américains blancs aient un risque plus élevé que les Chinois, les immigrants chinois aux États-Unis présentent un risque intermédiaire entre les pays d'accueil et d'origine (30, 31). Une autre théorie de prédisposition raciale au CaP se base sur les niveaux intrinsèques de certaines hormones selon les groupes étudiés (32-35). En effet, le gène du récepteur d'androgène (AR) sur le chromosome Xq11-12 consiste en 8 exons (36-38). Une répétition CAG se retrouvant dans le premier exon serait associée à un risque plus élevé de CaP lorsque sa séquence est plus courte (39). Or, les Américains noirs ont des répétitions CAG plus courtes que les hommes d'autres races (40). De plus, un polymorphisme d'un nucléotide (SNP) sur le chromosome 17q21 est localisé au sein d'un intron dans le gène ZNF652 qui est associé à une survie sans progression diminuée chez les porteurs de l'allèle mineur (35, 41, 42). Cet allèle mineur est aussi plus fréquent chez les Américains noirs (41). Des études de gain de variabilité du nombre de copies de MIR151 et des pertes de NKX3.1 augmentent le risque de récurrence seulement chez les Américains noirs (43). De plus, le profil épigénétique de 5 gènes (AR, RAR β 2, SPARC, TIMP3 et NKX2-5) démontre un plus haut taux de méthylation chez les hommes de race noire, un événement qui serait associé à une incidence de cancer plus élevée et un risque de cancer plus précoce (44, 45). Ceci suggère de possibles voies d'oncogenèse spécifiques à l'ethnicité. En somme, il est fort probable que les différences seraient dues à une interaction complexe entre des facteurs génétiques, épigénétiques, diététiques et sociétaux.

Ceci nous mène vers le dernier facteur de risque associé fortement et indépendamment au CaP : la prédisposition génétique. En plus des éléments génétiques mentionnés ci-haut qui portent sur l'ethnicité, une histoire familiale de CaP chez un membre de premier degré augmente le risque de deux à trois fois en moyenne (46). Une étude populationnelle de type cas-témoin effectué au Québec propose un odds-ratio (OR) de 9.0 pour les hommes qui ont de 1 à 4 membres de famille de premier degré avec le CaP (47). En effet, multiples autres études ont démontré des effets similaires pouvant suggérer l'agrégation familiale du CaP (46, 48-62). Les études plus récentes portant sur des données génomiques ont permis une appréciation plus précise de cette prédisposition génétique. Plus de 90 SNP sont associés à un risque marginalement plus élevé de CaP (fréquence de l'allèle mineur de 5% ou plus) (42, 63-69).

En plus, de rares variantes de SNP (fréquence allélique mineure de moins de 5%) seraient associées à un effet plus fort sur le risque de CaP. Des mutations de *HOXB13* seraient associées à un risque de CaP très élevé (70-76). La mutation G84E augmente de 4 fois le risque de cancer de haut grade. En effet, un point important est de cibler les variantes qui prédisposent le patient aux cancers à haut risque de létalité. Les SNP retrouvés dans *DAB2IP*, *HERC2*, *LOC100505495*, *LEPR*, *RNASEL*, *IL4*, *CRY1* et *ARVCF* augmentent le risque de mortalité par CaP de façon franche (77-83). Alternativement, les études d'altérations du nombre de copies (CNV) dans le contexte du CaP ont permis d'ajouter un autre niveau de complexité. Des délétions de *CHEK2* sont associées à un risque plus élevé de CaP (84). Ce gène serait quant à lui impliqué dans le métabolisme des stéroïdes (84, 85). *CHEK2* module l'activité d'*UGT2B17*, qui lui module la glucoronidation et la clairance de la dihydrotestostérone dans les cellules basales prostatiques (85). En effet, des délétions d'*UGT2B17* sont associées à un risque augmenté de CaP. Une étude pangénomique des CNV chez environ 2000 hommes atteints de CaP a ciblé deux variantes particulièrement agressives (86, 87). Un premier locus contient un élément amplificateur (« *enhancer* ») de sites de liaison au facteur de transcription AP-1, qui serait un modulateur de la croissance cellulaire. Un deuxième locus est lié au gène *MGTA4C* qui serait un modulateur de la migration des cellules prostatiques bénignes et malignes. De plus, une étude de l'exome entier a permis d'identifier un gène additionnel qui prédisposerait au CaP, le *BTLN2* (88). Ce gène est impliqué dans la régulation immunologique via l'inhibition de l'activation de cellules T (88). Finalement, les fameux gènes de prédisposition syndromique *BRCA1* et *BRCA2* sont aussi associés au CaP (89-96). Ces gènes sont beaucoup plus étudiés chez les cancers du sein et des organes féminins. Or, les hommes porteurs d'une mutation de ces gènes montrent un RR de 4,65 (95% intervalle de confiance (CI) : 3,48-6,22) (92). De plus, le risque de CaP significatif, c'est-à-dire ceux avec le potentiel d'affecter significativement la survie du patient, est disproportionnellement augmenté chez les porteurs de *BRCA2* et serait associé à l'IDC-P (95, 97).

Multiplés autres facteurs de prédisposition ont été variablement associés au CaP, soit avec une association qui reste à valider, soit avec un effet cliniquement peu significatif. Ceci inclut des perturbations hormonales (98-103), des facteurs diététiques (104-130); des habitudes de vie nuisibles tels le tabagisme (131) et l'alcool (132), des expositions professionnelles (133-

140), le déficit d'exposition aux rayons ultraviolets (141), des facteurs sexuels (142-145), l'inflammation chronique à travers des infections de la prostate (146-149), la vasectomie (150) et l'indice de masse corporelle élevé (120, 151).

1.1.3 Pathophysiologie

La forme la plus fréquente de CaP s'avère l'adénocarcinome acinaire. C'est cette variante de cancer qui est sous-entendue lorsqu'on parle du CaP en général. Pour la majorité des cas, le dogme principal suggère que ce soit des anomalies d'AR (récepteur d'androgène) qui sous-tendent la maladie, avec des altérations génétiques à la fois héréditaires et somatiques qui initient et qui font progresser la maladie (152-154). Bien que ce récepteur soit au centre de l'oncogenèse du CaP, multiples voies de signalisation interviennent afin de promouvoir la prolifération. Ceci provoque une transition d'un état dépendant aux androgènes jusqu'à la résistance à la castration, c'est-à-dire une résistance aux mécanismes endogènes ou exogènes qui régulent l'expression des androgènes (152-154). Ceci inclut principalement la voie PI3K/AKT, mais aussi les voies NF- κ B, WNT/ β -caténine, MAPK, JAK/STAT et les modulateurs des facteurs de croissance. Parallèlement à l'acquisition d'altérations moléculaires dans ces voies, la perte d'activité de NKX3.1, une activation de PTEN (voie PI3K/AKT) et des translocations TMPRSS-ERG sont mises de l'avant dans le CaP étant donné la grande fréquence de ces changements. Les éléments pathophysiologiques fondamentaux du CaP, permettant une meilleure compréhension de l'IDC-P, feront l'objet de cette section.

La première voie découverte dans la pathogenèse du CaP est hormonale (155-157). La testostérone est le principal androgène circulant chez l'homme et est produite par les testicules sous l'influence de l'hormone lutéinisante. Elle est convertie par la 5 α -réductase en dihydrotestostérone dans le tissu prostatique. L'action de cette hormone est principalement médiée par son interaction avec AR. AR est une protéine de 110 kDa qui appartient à la famille des récepteurs nucléaires encodés par le gène *AR*, mentionné précédemment par son association au CaP chez les hommes noirs. En présence de dihydrotestostérone, le récepteur se lie à l'hormone, se dimérise et mène à une translocation vers le noyau. Ceci active les éléments de réponse à AR, provoquant la régulation synchronisée de multiples gènes via l'ARN polymérase II et d'autres cofacteurs (158, 159). En effet, la fonction normale de la protéine AR est

essentielle pour le développement normal de la prostate et de ses fonctions sécrétoires (160, 161). Une suractivation d'AR mène à une croissance excessive des cellules prostatiques favorisant l'oncogenèse.

En effet, la dérégulation d'AR est un mécanisme commun durant les étapes initiales de l'oncogenèse, par de multiples mécanismes de surexpression dont amplifications, mutations, modifications de coactivateurs et de corépresseurs, modifications post-traductionnelles et d'activation aberrantes, stéroïdogénèse altérée, et la création de sites d'épissage d'AR (162). Les mutations d'AR sont plus fréquentes lors de la progression de la maladie, permettant une activation de l'axe androgène même en présence de bas niveaux d'androgène dans le microenvironnement prostatique (163, 164). Lorsque le CaP a progressé, des facteurs de croissance agissent de manière synergique afin de promouvoir l'activité d'AR. Ceci inclut le *TGF- β* , les protéines morphogéniques osseuses, le facteur de croissance *insulin-like* (IGF-1), l'*EGF*, le *VEGF* et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) (165, 166). En effet, de nombreux autres co-régulateurs d'AR ont été identifiés, de même que des mutations les affectant qui sont associées à la progression du CaP (159). L'activation aberrante des voies de stéroïdogénèse permette à AR d'utiliser des androgènes surrenaliens au lieu de la testostérone préformée (167, 168). Un autre mécanisme d'oncogenèse noté serait la création de variantes d'épissage qui contiennent les domaines N-terminaux et des domaines de liaison à l'ADN, sans conservation des domaines de liaison au ligand (67, 169, 170). Ces changements permettraient une activité nucléaire constitutive d'AR dans sa promotion de la croissance (67, 169, 170).

Une autre voie importante est la voie de signalisation de la phosphoinositide-3-kinase/AKT (PI3K/AKT). C'est une protéine intracellulaire qui permet la transduction des signaux à partir de multiples récepteurs membranaires : EGFR, IGF-1R, récepteurs couplés à la protéine G, molécules d'adhésion ou oncogénique Ras (171). Chez 30 à 50% des CaP, l'activité de la voie PI3K/AKT est souvent augmentée à cause de la perte de l'homologue de tensin et phosphatase (PTEN) (171, 172). De plus, PI3K/AKT favorise l'activité tumorale indépendante des voies de régulation associées à AR (173, 174). PI3K/AKT interagit avec Myc, MST1, acétate kinase et Bmi1 afin d'augmenter le potentiel malin du CaP (95,96. De plus, PI3K/AKT interagit avec certains récepteurs de métalloprotéinase, dont le MT1-MMP, afin de promouvoir

l'infiltration et les métastases (90). Cette voie est particulièrement exposée aux perturbations de la voie de Wnt/ β -caténine, menant à une signalisation aberrante d'AKT (129).

En parallèle à ces voies, la translocation TMPRSS2-ERG est aussi impliquée dans la progression du CaP (175). TMPRSS2 est un promoteur sensible aux androgènes, et ERG, un membre de la famille ETS, est un régulateur de la transcription impliqué dans la prolifération cellulaire, la différenciation, l'angiogenèse et l'apoptose (175). C'est en effet l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les CaP et elle se retrouve même dans les précurseurs du CaP, dont la néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade (HGPIIN) (175). Cette fusion provoque une surexpression du membre de la famille ETS qui est impliqué, provoquant l'activation transcriptionnelle menant à une surexpression de MYC, EZH2 et SOX9, avec suppression du suppresseur de tumeur NKX3.1 (176-178). La fusion TMPRSS2-ERG est aussi capable d'affecter les voies de signalisation ci-haut. Elle pourrait entre autres provoquer une dérégulation de WNT et de TGF- β (179). La voie hormonale AR semble aussi être intrinsèquement impliquée dans l'initiation de la fusion de TMPRSS2-ERG, mais peut réciproquement subir une réponse promotrice de cette fusion sur l'expression hormonale (180, 181).

Cette translocation a été directement associée aux pertes de fonctions des suppresseurs de tumeurs, notamment le NKX3 (182). Bien que TMPRSS2-ERG soit une trouvaille relativement précoce dans le CaP, le NKX3.1 semble plutôt être une des protéines les plus importantes dans la forme agressive et métastatique de ce cancer (182). C'est en effet une protéine *homeobox* régulée par les androgènes, fortement associée aux cellules souches prostatiques (183). NKX3.1 et AR agissent ensemble dans une boucle autorégulatrice dans le but de promouvoir leurs activités respectives (184). La perte d'expression de NKX3.1 engendre la perte d'expression de PTEN, qui lui à son tour active la voie PI3K/AKT(185). La perte d'expression de NKX3.1 est un biomarqueur de mauvais pronostic après la prostatectomie ou la radiothérapie (186).

1.1.4 Diagnostic initial

Les chercheurs, les cliniciens et les pathologistes ont développé des outils afin de soupçonner, dépister et diagnostiquer le CaP. Le toucher rectal sous échographie, la biopsie

prostatique, et le taux sérique d'antigène prostate spécifique (APS) seront discutées en premier. Les situations pouvant mener au diagnostic exact de CaP seront expliquées ensuite.

Le toucher rectal (TR) consiste en la palpation digitale de la prostate. Anatomiquement, la prostate a la forme d'un cône inversé dont la base est localisée vis-à-vis du col de la vessie, alors que l'apex est en distal du diaphragme urogénital. L'urètre prostatique passe à travers le centre de la glande prostatique avec un angle de 35 degrés en antérieur au niveau du *veru montanum* pour ensuite se diriger vers la vessie (voir figure 1) (187). C'est au *veru montanum* que l'urètre prostatique se lie avec les deux canaux éjaculateurs qui sont dirigés vers les canaux déférents et les vésicules séminales (187). Une fine couche de tissu conjonctif, le fascia de Denonvillier, sépare la prostate du rectum. On y localise trois zones fonctionnelles : centrale, transitionnelle et périphérique. La majorité des CaP proviennent de la zone périphérique (188). La prostate est localisée au TR, et palpée afin de rechercher de l'asymétrie, des indurations et des nodules rigides. Par contre, la valeur prédictive positive d'une anomalie au TR est de seulement 22 à 36% (189). Une limitation est donc sa sensibilité relativement réduite, de même que la variabilité de précision selon le professionnel de la santé qui effectue le geste (190). Cette technique a été liée à l'utilisation d'imagerie par échographie, où le cancer s'avère la plupart du temps hypoéchogène relativement à la zone périphérique de la prostate (191). Par contre, la sensibilité et la spécificité de l'échographie se sont avérées être faibles, et l'utilité principale de celle-ci a été redirigée vers le ciblage des biopsies prostatiques (192, 193).

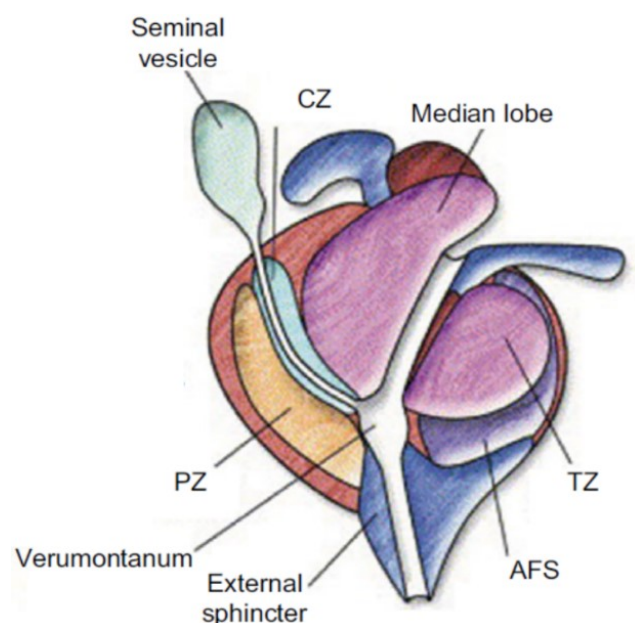


Figure 1. Anatomie fonctionnelle de la prostate. Seminal vesicle : vésicule séminale. CZ : Zone centrale. TZ : Zone transitionnelle. PZ : Zone périphérique. AFS : Stroma fibromusculaire antérieur. Tiré de *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(2), McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, et al, Functional anatomy of the prostate: implication for treatment planning, 479-491, droits d'auteurs (2005), avec permission de Elsevier.

L'APS, aussi nommé la kallikréine-3, est une glycoprotéine formée au sein de l'épithélium des canaux et des acini prostatiques, et est sécrété tant dans le tissu normal, hyperplasique, que néoplasique (194). Son rôle est de fluidifier le sérum, augmenter la fluidité du sperme et de dissoudre le mucus cervical (195). La substance atteint le sérum à la suite de la diffusion des cellules luminales à travers la membrane basale des capillaires (195). Plusieurs études ont démontré que la présence de CaP, lorsqu'il est dans sa phase hormone dépendante, est associée à des niveaux élevés d'APS sanguin (2, 3, 7, 32, 194, 196). En effet, l'incidence de CaP dans une série de biopsies effectuées lorsque l'APS est entre 4 à 10 ng/ml est d'approximativement 25% (196). En haut de 10 ng/ml, le risque est d'approximativement 67% (194, 196). Toutefois, des niveaux élevés d'APS ne sont pas assurément associés au CaP puisque le tissu prostatique normal et hyperplasique peut en produire. De plus, les cliniciens sont avertis que les TR très vigoureux et que les biopsies prostatiques peuvent élever l'APS de façon iatrogénique (197).

De plus, d'autres paramètres associés à l'APS sont utilisés afin de faciliter les décisions des cliniciens. On note en premier la densité de l'APS, qui est définie comme le taux sanguin d'APS divisé par une estimation de la grandeur de la prostate à l'étude échographique, une valeur au-dessus de 0,15 étant anormale (198-201). Cette valeur pourrait aider le clinicien chez les cas ambigus, mais sa valeur clinique n'est pas encore clairement établie. Une autre variation de paramètre clinique de l'APS s'avère sa vélocité de changement (202-204). Dans un contexte de dépistage, une augmentation de 0,75 ng/ml par année, chez des patients avec un APS en dessous de 4,0 ng/ml, serait fortement associée à du CaP et pourrait mériter une biopsie prostatique (202). Par contre, les méta-analyses remarquent que la définition d'une vélocité significative est très variable, et qu'à la suite des ajustements multivariés, il y a très peu de valeur à l'ajout de la densité aux algorithmes de dépistage, de suivi et de traitement (202-204). Autrement, une variante de la vélocité s'avère être le temps de dédoublement de l'APS, surtout dans un contexte de suivi postopératoire (205, 206). Son utilité est essentielle lorsque l'APS persiste en post-traitement, et que la valeur double en moins de 9-12 mois (205, 206). Dans ce cas, les lignes directrices de traitement du *National Comprehensive Cancer Network* suggèrent de considérer un traitement de rattrapage (207). Dans l'ensemble, on note que bien que le rôle

de l'APS comme outil de suivi post-traitement du CaP soit essentiel, sa pertinence en tant qu'outil de dépistage est encore controversée.

La biopsie prostatique transrectale s'avère l'étalon d'or du diagnostic du CaP. Les recommandations actuelles proposent d'utiliser la stratégie étendue des 12 cylindres biopsiques (208, 209). En effet, la prostate est virtuellement divisée en 6 sextants qui sont ciblés, 3 à gauche et 3 à droite, et chaque sextant est évalué par deux biopsies (210). Cette stratégie est utilisée pour les diagnostics initiaux dans le but de faire des prélèvements représentatifs de chaque région. Il est parfois nécessaire de procéder à une reprise en présence de rares glandes atypiques, d'APS élevé persistant malgré une biopsie antérieure négative, ou de néoplasie intraépithéliale de haut grade. Dans ce cas, il est suggéré d'effectuer la même approche étendue de 12 cylindres, avec en plus des cylindres additionnels provenant des zones suspectes à l'imagerie complémentaire (211, 212). Autrement, certains CaP sont retrouvés fortuitement dans un contexte d'hyperplasie bénigne de la prostate traitée par une résection transurétrale, une méthode où le tissu prostatique périurétral est réséqué afin de faciliter le flot urinaire (213). L'interprétation de la biopsie fera l'objet de la prochaine section.

En ce qui concerne le processus clinique menant au diagnostic, l'initiation des algorithmes diagnostiques débute soit par une anomalie au dépistage, ou soit par une suspicion clinique de CaP. Le dépistage systématique a déjà été envisagé dans le passé, durant lequel les hommes effectuaient des dosages d'APS sur une base régulière, avec ou sans toucher rectal (214). Les avantages et les désavantages du dépistage ont longtemps été débattus. Actuellement, les recommandations québécoises de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux de juillet 2015 voudraient que le dépistage par APS ne soit pas offert systématique aux patients, mais qu'il soit accessible aux hommes qui le demandent spécifiquement, s'ils sont âgés de 55 à 69 ans, avec une espérance de vie de plus de 10 ans, et qui veulent toujours avoir le test après avoir pris connaissance des avantages et des désavantages associés (215).

Sans dépistage, le diagnostic se base sur le développement de symptômes associés au CaP. Dans l'ère du dépistage, la majeure partie des cas de CaP étaient découverts à la suite d'une élévation asymptomatique de l'APS (7). Or, avec le dépistage étant moins courant, la majorité des CaP sont diagnostiqués suite à l'avènement de symptômes urinaires bas, c'est-à-dire des symptômes associés aux pathologies du tractus génito-urinaire à partir de la vessie et plus en

distal (216, 217). Ceci inclut une augmentation de la fréquence urinaire, surtout la nuit, l'urgence urinaire, des troubles de flot urinaire, l'incontinence urinaire, hématurie, douleur à la miction, éjaculation douloureuse, dysfonction érectile (216). Parfois, des symptômes associés aux métastases sont à la base de la découverte du CaP et se manifestent le plus souvent par des douleurs osseuses (218).

1.1.5 Interprétation histologique

Tel que mentionné dans la pathophysiologie, le terme CaP utilisé dans ce mémoire fait référence à la forme la plus fréquente de tumeur maligne prostatique, c'est-à-dire l'adénocarcinome acinaire qui origine principalement des cellules qui tapissent la lumière des glandes prostatiques. Ainsi, nous discutons de l'interprétation histologique de la variante acinaire.

L'analyse microscopique s'effectue selon le score de Gleason, un score cumulatif des grades de Gleason (219). Donald Gleason est le premier à développer une méthode de gradation du CaP durant les années 1960 à 1970 (220). Avec quelques modifications au sein des années, cette méthode reste encore centrale à l'évaluation de la maladie. En effet, la classification est basée sur les grades 1 à 5, avec un degré croissant de pronostic associé à chaque grade (figure 2). Ceux-ci sont basés sur des patrons morphologiques, c'est-à-dire la distribution et l'architecture globale des cellules néoplasiques. Le rôle du pathologiste est de reconnaître chaque grade, de calculer leur pourcentage, et d'additionner le patron majoritaire en premier, suivi du patron minoritaire afin d'objectiver le score de Gleason. Par exemple, si le pathologiste observe 70% de **patron** de grade de Gleason 3, avec 30% de **patron** de grade de Gleason 5, ceci totalise un **score** de Gleason de 8 (3+5). De plus, il doit trouver des manifestations contributives au pronostic, incluant entre autres l'IDC-P, l'extension extraprostatique (EPE), l'envahissement des vésicules séminales (EVS), la présence de cancer aux marges de résection (marges positives) et l'estimation du volume tumoral.

Il y a eu plusieurs modifications majeures au score de Gleason. La première était en 2005 à la suite d'une réunion de consensus ayant mené vers l'élimination graduelle des grades 1 et 2, de même qu'à des modifications de la classification de l'architecture cribriforme, précédemment classée comme un patron 3, puis maintenant comme un Gleason de patron 4 (221). De plus, une

autre réunion de consensus en 2014 a conservé la même distribution des patrons pour chaque grade, mais l'IDC-P, souvent d'architecture cribriforme, a été retiré du système de classification et est présenté séparément aux cliniciens sur le rapport de pathologie (219).

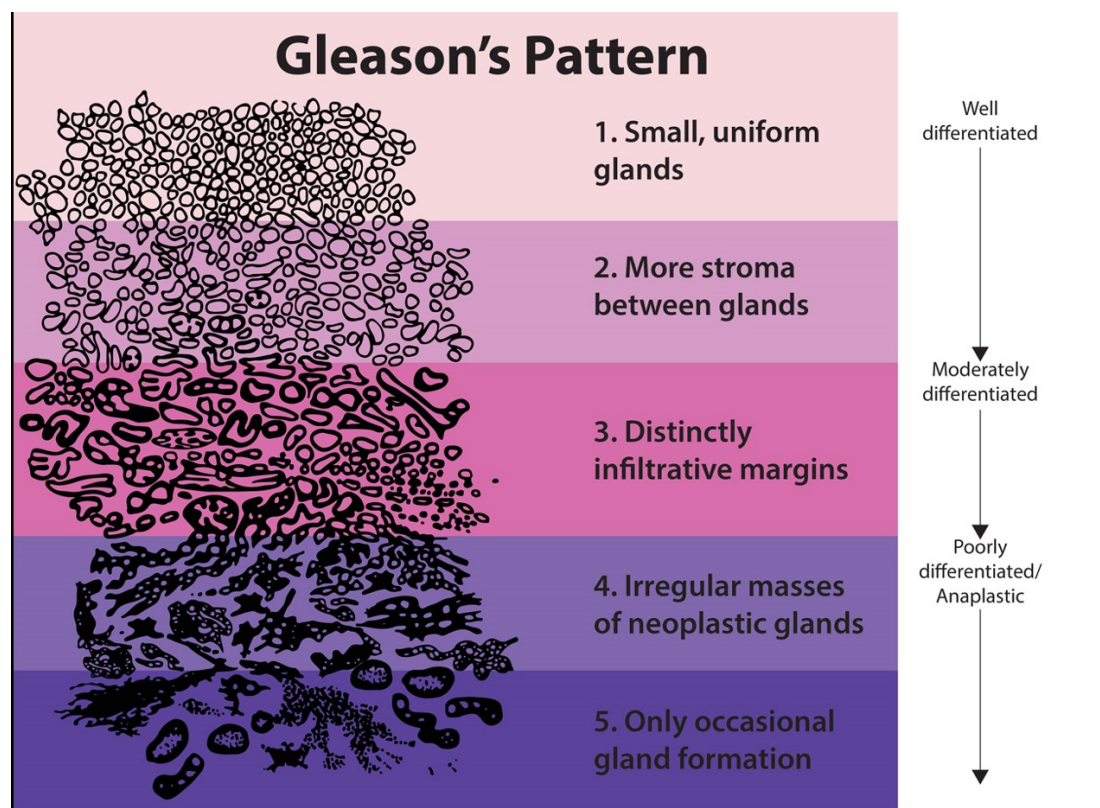


Figure 2. Représentation des différents patrons de grades de Gleason. On recommande d'utiliser exclusivement les patrons 3 à 5 en référence au CaP. <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bc/Gleasonscore.jpg>, accédé le 24 juillet 2018. Domaine publique, *National Institutes of Health*.

Tel que suggéré, les patrons de Gleason 1 et 2 ne sont plus vraiment rapportés par le pathologiste, étant composés de glandes (agrégat de cellules avec une lumière centrale) généralement circulaires et compactes. Ces glandes vont en grande majorité conserver une couche sur le versant externe de cellules basales. En effet, cette couche est maintenant un critère de distinction entre les tumeurs bénignes et malignes, car le potentiel d'agressivité significative des proliférations prostatiques nécessite minimalement la perte de cette couche. La grande majorité des cas précédemment diagnostiqués patrons 1 et 2 sont actuellement interprétés en tant qu'hyperplasie bénigne des glandes prostatiques ou adénose (212).

Le score moderne de Gleason débute avec le patron de Gleason 3, s'avérant ainsi être le seuil minimal pour qu'une prolifération de glandes puissent être considérées malignes. Ce patron se définit entre autres avec une perte de cellules basales, en prenant une architecture globale de glandes distinctes infiltrant entre les acini bénins présents (voir figure 3). Ces glandes peuvent avoir une grande variabilité de taille et de morphologie cellulaire, mais partagent toutes l'exclusivité d'un contour glandulaire distinct, séparé l'une de l'autre. Bien que le grade soit exclusivement basé sur l'architecture de la tumeur, les changements cellulaires individuels peuvent discrètement contribuer au diagnostic. En effet, les cellules du patron de Gleason 3 diffèrent des cellules bénignes en montrant des noyaux avec une chromatine plus dense (hyperchromatique), des noyaux plus larges et des nucléoles plus larges. De plus, ces cellules produisent souvent une substance mucineuse bleutée à la coloration hématoxyline-éosine (212).

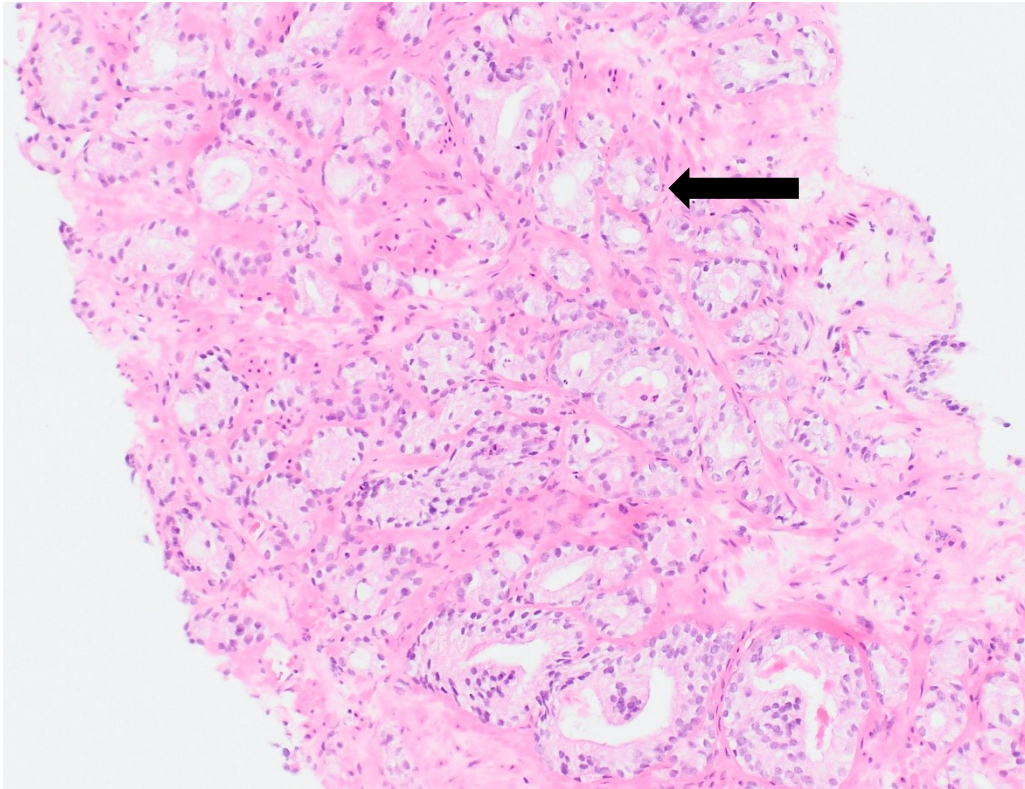


Figure 3. Exemple d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 3, avec un patron minoritaire de Gleason 4 (coloration HE, 100X). Ce foyer de cancer présente principalement des glandes uniques, distinctes l'une de l'autre (flèche noire). Tirée de ma collection personnelle.

Le patron de Gleason 4 se présente typiquement comme une fusion des glandes du patron précédent, avec une absence de contour distinct pour chaque glande (voir figure 4). Le contour n'est plus aussi distinct que dans le patron précédent. De plus, d'autres architectures spécifiques ont été ajoutées au patron 4, dont les variantes cribriforme, gloméruloïde et les glandes malformées. Malgré cette variabilité d'images morphologiques, ces glandes vont toutes conserver au moins un peu de lumière au sein des glandes (212).

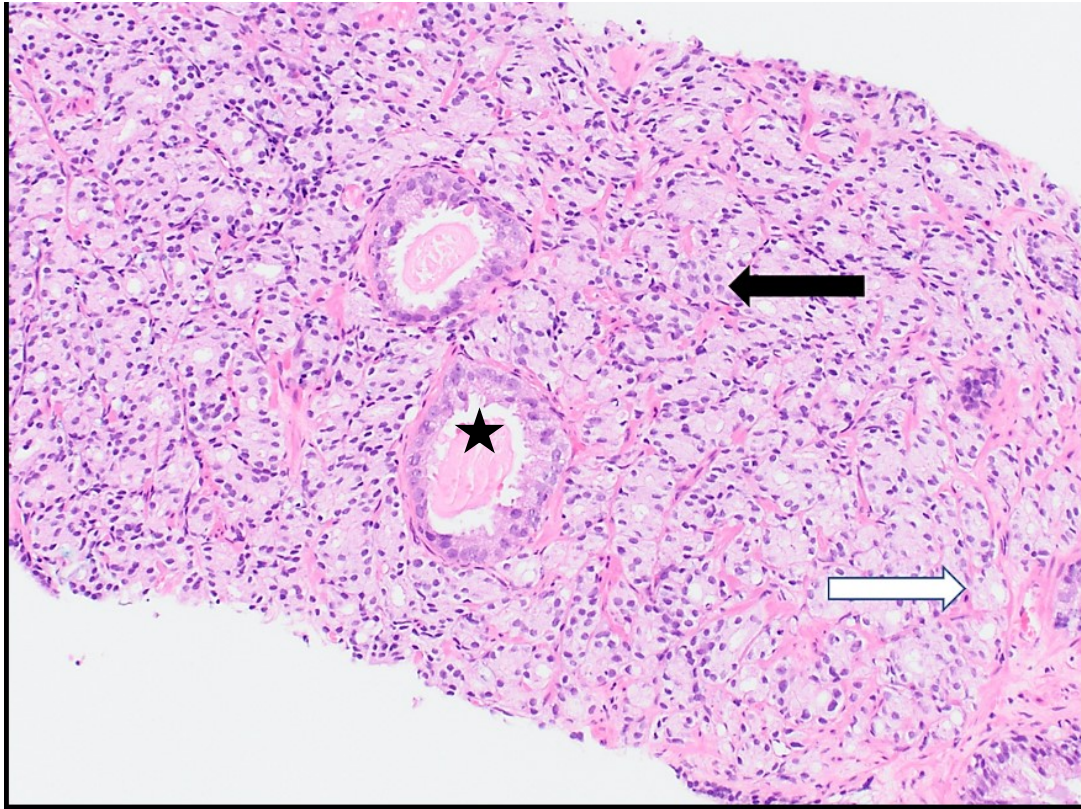


Figure 4. Exemple d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 4, avec un patron secondaire de Gleason 3 (coloration HE, 100X). La plupart des glandes dans ce foyer sont fusionnées ensemble, suggestives du patron 4 de Gleason (flèche noire). Par contre, on peut quand même retrouver de rares glandes distinctes, suggérant un patron minoritaire de Gleason 3 (flèche blanche). L'étoile indique une glande prostatique normale; notez la double couche cellulaire qui comporte des cellules basales sur le versant externe. Tirée de ma collection personnelle.

Le patron de Gleason 5 se définit par sa perte de la différenciation glandulaire. En effet, il peut se présenter en tant que plages solides de cellules accolées l'une à l'autre, agrégats cellulaires néoplasiques avec comédonécrose (produits de destruction cellulaire associé à une réaction inflammatoire aiguë au centre) ou cellules tumorales isolées/détachées qui infiltrent le

tissu sous-jacent (voir figure 5). Les atypies cellulaires seront aussi plus importantes, montrant parfois des cellules monstrueuses et pléomorphiques. Par contre, on se rappelle que le grade final, dans le score de Gleason, est basé avant tout sur la distribution des glandes et l'architecture globale.

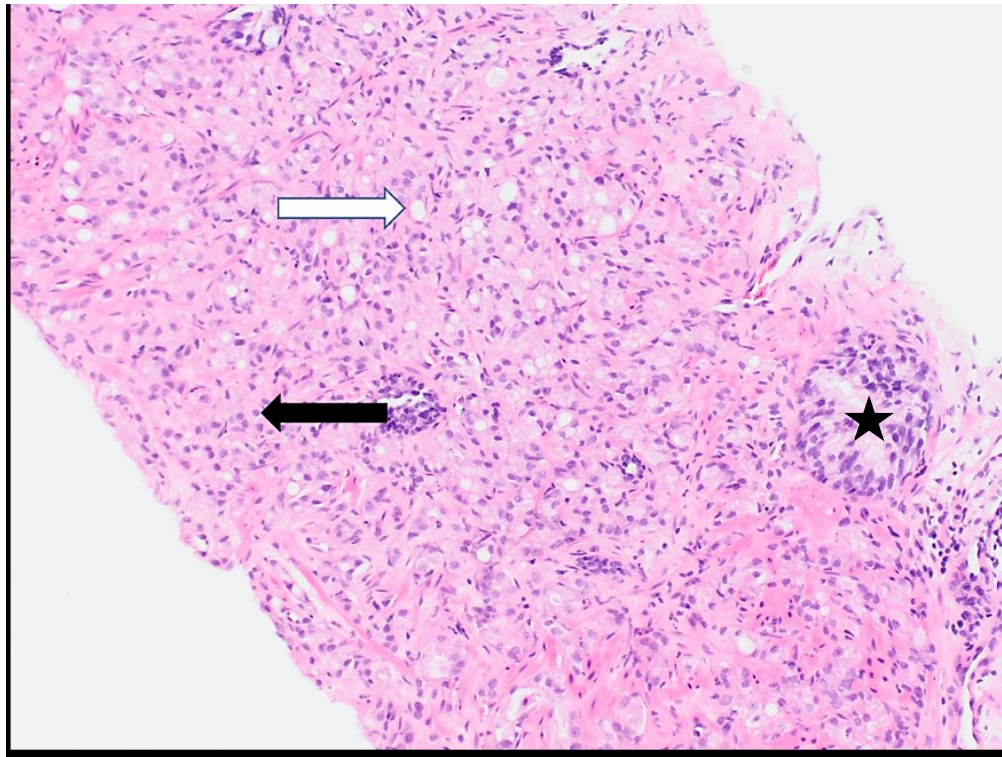


Figure 5. Exemple d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 4, avec un patron minoritaire de Gleason 5. Certaines cellules tumorales font des plages indistinctes de cancer, suggestives du patron de Gleason 5 (flèche noire). Par contre, le reste quelques zones résiduelles de glandes mal formées avec une discrète différenciation glandulaire, suggestives de patron de Gleason 4 (flèche blanche). L'étoile indique une glande prostatique normale. Tirée de ma collection personnelle.

De plus, il existe des variantes distinctes de cancers épithéliaux affectant la prostate, dont l'IDC-P, la variante canalaire (gradée comme un Gleason patron 4), les carcinomes urothéliaux qui dérivent du revêtement urétral prostatique, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes neuroendocrines et les carcinomes dérivés des cellules basales (222).

On mentionne finalement la HGPIN, déjà abordé dans la section de la pathogenèse du CaP. Cette entité est considérée comme un précurseur du CaP et présente des trouvailles moléculaires retrouvées dans les CaP, mais à une moins grande fréquence et démontrant

seulement des anomalies précoces dans la progression oncogénique de la maladie (223). La HGPIN est caractérisée par une prolifération de cellules cylindriques au sein de canaux et acini préexistants avec des anomalies cytologiques retrouvées dans le CaP (noyau large, nucléole proéminent), avec préservation partielle de la couche de cellules basales (voir figure 6) (222). Cette entité est non seulement importante dans la compréhension de la pathogenèse du CaP, mais sa présence au sein d'une série de cylindres biopsiques, sans cancer infiltrant associé, mène à une re-biopsie 4 à 6 mois après (215). De plus, histologiquement, la HGPIN ressemble à l'IDC-P et nécessite une bonne interprétation histologique afin de différencier ces deux entités. Aucun test immunohistochimique disponible en ce moment ne peut de façon claire les différencier, car les deux possèdent une couche partielle de cellules basales (224).

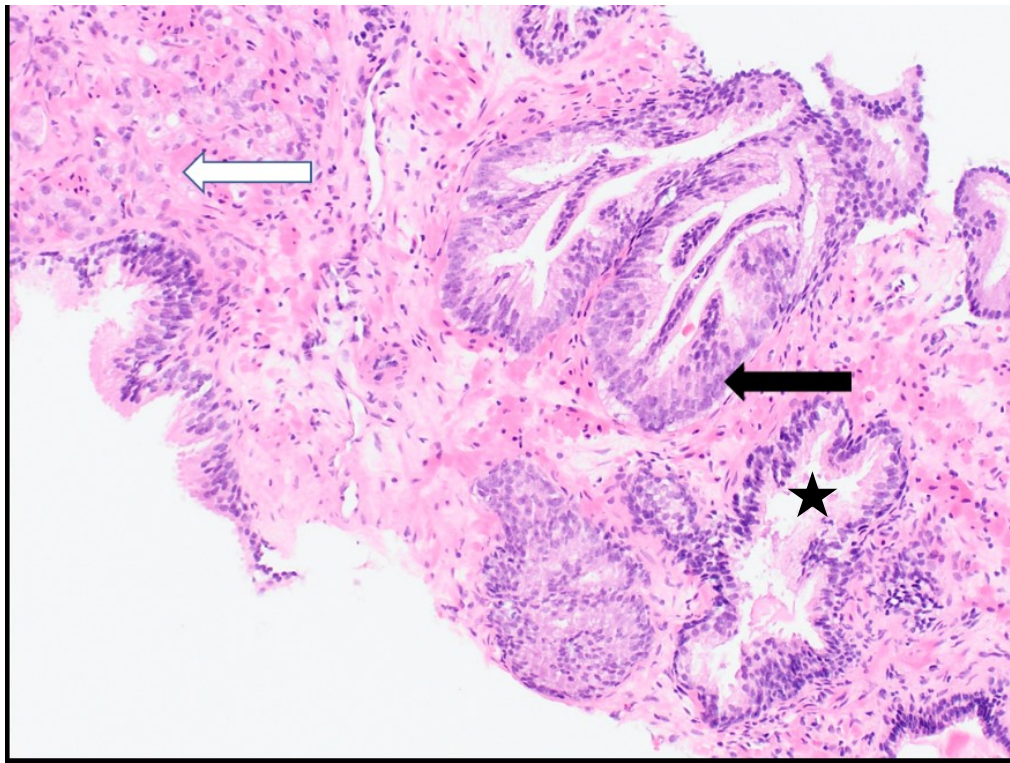


Figure 6. Exemple de néoplasie intraépithéliale de haut-grade (HGPIN). La HGPIN se caractérise par une prolifération intracanaulaire de cellules avec des noyaux larges nucléolés (flèche noire). On retrouve des plages de cellules disposées en plaques et parfois détachées, avec de rares lumières résiduelles, suggestives d'adénocarcinome acinaire de patron primaire de Gleason 5, avec un peu de patron minoritaire 4 (flèche blanche). L'étoile indique une glande prostatique normale. Tirée de ma collection personnelle.

De plus, à propos des cellules basales, un test ayant beaucoup contribué à la classification de Gleason et qui est utilisé couramment s'avère être les tests immunohistochimiques. Ceux-ci sont devenus accessibles en pathologie diagnostique vers la fin des années 1980, menant à l'identification des cellules basales pour mieux cibler le cancer (225-227). Tel que mentionné, la perte de la couche basale distingue les formations acinaires bénignes des malignes. Cette séparation a permis aux pathologistes d'avoir un seuil minimal pour le cancer. Ce test immunohistochimique avec des anticorps dirigés contre les cytokératines de haut poids moléculaire tels le 34-βE12 et la protéine p63, auxquels se lie un deuxième anticorps lié à des polymères qui rehausse la cible suite à l'ajout d'un chromogène, permet d'identifier la couche de cellules basales (225). Ce test est particulièrement utile dans la distinction des glandes bénignes du grade 3 (225-227). Par contre, il faut se méfier de l'IDC-P, sujet de ce mémoire, qui consiste en des cellules tumorales de haut grade retrouvées dans un canal qui conserve ses cellules basales (voir figure 7 dans la section 1.2.1).

Actuellement, il est recommandé d'approcher le score de Gleason selon les groupes de grades (219, 228, 229). Le score de Gleason 6 (3+3) devient le GG 1; le score de Gleason 7 (3+4) devient de GG 2; le score de Gleason 7 (4+3) devient le GG 3; le score de Gleason 8 (4+4, 3+5, 5+3) devient le GG 4; et les scores de Gleason 9 et 10 (4+5, 5+4, 5+5) deviennent le GG 5. L'avantage de ce système est de marquer la distinction entre les scores 3+4 (GG 2) et 4+3 (GG3), et de mettre ensemble les scores du 9 et 10. Il fallait distinguer les GG 2 et 3, car leur pronostic est très distinct, le GG 3 marquant un déclin de survie notable. À l'opposé, le GG 5 regroupe les scores 9 et 10 ensemble, car leurs courbes de survie se superposent (219, 228, 229). Simultanément, cette approche de transformer un score de Gleason « 6 » en GG « 1 » pouvait mieux transmettre la sévérité de la maladie aux patients. En effet, le CaP peu agressif (GG 1-2) sans autres facteurs de mauvais pronostic présente une excellente survie à long terme, exempte de récurrence dans la majorité des cas (219, 228, 229). Il est donc plus approprié d'un point de vue logique de communiquer aux patients un diagnostic pathologique de 1/5 ou 2/5, plutôt que de 6/10 ou 7/10.

1.1.6 Stadification et facteurs pronostics

Nous avons exploré la gradation histologique jusqu'à présent, et la prochaine section porte sur l'intégration de ces paramètres microscopiques dans le processus de stadification, de suivi et de pronostic pour les hommes atteints de CaP. Cette section portera premièrement sur le système de classification de risque D'Amico et la classification du stade selon l'*American Joint Cancer Committee*, qui sont les références principales en CaP. Cette section portera aussi sur d'autres facteurs de pronostic actuels, qu'ils soient clinique, pathologique ou moléculaire.

Une fois que le CaP est dépisté ou suspecté, la première étape est d'évaluer le niveau de risque du patient avec le TR, l'APS, la densité d'APS et les biopsies prostatiques. En 1998, D'Amico et al. ont proposé un système de stratification du risque de cancer afin de guider le traitement et de prédire la récurrence postopératoire (230). Cette classification était divisée en risques faible, intermédiaire et élevé (230). Or, une version modifiée de cette forme de classification est utilisée en Amérique du Nord, tel que décrite dans les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network*, en sous-stratifiant chaque groupe (voir tableau 1) (207).

Tableau 1. Classification du risqué suite à un bilan initial à travers les catégories D'Amico, traduit de la *National Comprehensive Cancer Network* (207).

Catégories D'Amico modifiées selon la National Comprehensive Cancer Network	Critères*
Risque très faible	<i>Il faut absolument les critères suivants:</i> T1c, GG 1, APS <10 ng/ml, <3 cylindres biopsiques atteintes, <50% par cylindre, densité de l'APS < 0,15 ng/ml
Risque faible	T1-T2a, GG 1, APS <10 ng/ml
Risque intermédiaire favorable	<i>Il faut 1 de ces critères:</i> T2b-T2c, GG 2, APS 10-20 ng/ml <i>Et il faut absolument:</i> <50% des cylindres biopsiques positives
Risque intermédiaire défavorable	<i>Il faut 1 de ces critères:</i> T2b-T2c, GG 2, GG 3, APS 10-20 ng/ml
Risque élevé	<i>Il faut 1 de ces critères:</i> T3a, GG4, GG5, APS > 20 ng/ml
Risque très élevé	<i>Il faut 1 de ces critères:</i> T3b-T4, Patron primaire de Gleason 5, plus de 4 cylindres biopsiques avec GG 4 ou GG 5

* Les risques « très faible », « intermédiaire favorable » et « très élevé » ont des critères stricts. Il faut donc prévaloir l'attribution du risque à ces classes en premier, advenant la satisfaction des critères.

Cette méthode de stratification post-bilan initial prédit bien la survie et le risque de récurrence post-traitement (231-233), en plus de permettre aux cliniciens de se positionner au sein des lignes directrices afin de mieux choisir les traitements additionnels avec le patient. Par exemple, un patient qui a plus de 10 ans de survie projetée qui se retrouve dans le groupe de risque bas ne nécessiterait pas immédiatement d'imagerie additionnelle, selon le jugement du clinicien. Trois traitements initiaux s'offrent à lui, dont la surveillance active avec un APS aux 6 mois ou plus, un TR aux 12 mois ou plus, et une biopsie aux 12 mois ou plus si jugée nécessaire (207). On peut aussi lui offrir un traitement par radiothérapie seule ou par brachythérapie. De plus, il est possible de lui offrir une chirurgie de type prostatectomie radicale (PR) avec ou sans résection dans ganglions lymphatiques pelviens. Le choix entre ces 3 types d'approches s'effectue selon le jugement du clinicien et la tolérance du patient aux effets secondaires de chaque approche.

En parallèle au D'Amico, le système de stadification TNM de l'*American Joint Cancer Committee* est utilisé (234), et réfère précisément aux lettres « T » qu'on voit dans le D'Amico (voir tableau 1). Lors de la stadification TNM, l'étendue du cancer est mesurée, que ce soit d'un point de vue clinique ou pathologique, ce dernier ayant préséance. La première catégorie à évaluer est l'étendue de la tumeur primaire (voir tableau 1). Les catégories cT (T clinique) sont basées sur des paramètres cliniques générés à partir du TR, de l'imagerie et des résultats généraux de pathologie. La catégorie cT1 consiste en un CaP qui est inapparent, asymptomatique et impalpable durant un TR. Les circonstances possibles afin d'arriver à cette conclusion sont la découverte fortuite du cancer durant une résection urétrale afin d'alléger les symptômes d'hyperplasie bénigne de la prostate, ou suite à une biopsie secondaire à un dépistage par APS (234). Le cT2 est réservé à des tumeurs palpables, sous-stratifié selon la latéralité et l'envergure de l'atteinte. Le cT3 est réservé aux CaP qui sortent des limites virtuelles de la prostate, sans pour autant être complètement immobile à la palpation, ni envahir les organes adjacents. Le cT3a s'avère donc l'EPE à travers les limites virtuelles de la loge prostatique, tandis que le cT3b est l'EVS (234). Le stade cT4 est réservé pour les tumeurs immobiles au TR, ou qui envahissent les structures adjacentes (234). La classification pathologique du pT (T pathologique) est plus simple, et commence par pT2 définissant un cancer confiné à l'organe. Le pT3 suggère une EPE, avec le pT3a montrant soit une extension

dans le tissu périprostatique ou un envahissement microscopique du col vésical, tandis que le pT3b montre un EVS (234). En effet, l'EPE et l'EVS sont deux facteurs très importants dans le travail du pathologiste et il est primordial qu'une attention particulière leur soit portée. L'EPE s'avère un dépassement des cellules tumorales à l'extérieur des limites de la prostate, souvent au sein de cellules adipeuses. À certains endroits, à l'apex et en antérieur, la prostate ne présente pas de démarcation claire entre son stroma et le reste du corps. Dans ce cas, on dresse une limite virtuelle à partir des zones glandulaires et une EPE s'avère donc un dépassement de cette limite fictive. De plus, l'EVS consiste en la présence de cellules tumorales dans la paroi musculaire des vésicules séminales. Finalement, le pT4 partage la même définition que le stade cT4 (234).

Tableau 2. Stadification T des cancers de la prostate, traduit de *l'American Joint Cancer Committee*, 8^e édition (234).

TX	Tumeur primaire non-évaluable	
T0	Absence d'évidence de tumeur primaire	Non-applicable
T1	Tumeur inapparente non-palpable	Non-applicable
T1a	Trouvaille histologique fortuite dans ≤5% de tissu réséqué	
T1b	Trouvaille histologique fortuite dans >5% de tissu réséqué	
T1c	Tumeur identifiée par une biopsie prostatique non-palpable	
T2	Tumeur palpable et limitée à la prostate	Limitée à l'organe
T2a	Atteinte de ≤50% d'un versant latéral	
T2b	Atteinte de >50% d'un versant latéral	
T2c	Atteinte bilatérale	
T3	Tumeur extraprostatique qui n'est pas fixe ou qui n'envahit pas les structures adjacentes	Extension extraprostatique
T3a	Extension extraprostatique	Extension extraprostatique ou envahissement microscopique du col vésical
T3b	Envahissement des vésicules séminales	Envahissement des vésicules séminales
T4	Tumeur fixe ou qui envahit les structures adjacentes autres que les vésicules séminales	Tumeur fixe ou qui envahit les structures adjacentes autres que les vésicules séminales

La stadification N clinique et pathologique est strictement limitée à la présence d'une métastase à un ganglion lymphatique considéré régional : pelvien, site non spécifié; hypogastrique; obturateur; iliaque interne, externe ou site non spécifié; sacral en latéral, en présacral, en promontoire, ou de site non spécifié (234). Donc, le stade N1 s'avère la métastase à un ganglion localisé à ces sites.

La stadification M clinique et pathologique est divisée en trois sous classes, que ce soit un ganglion lymphatique extrarégional (M1a), une métastase osseuse (M1b) et une métastase à un autre site (M1c) (234).

Par ailleurs, d'autres méthodes complémentaires sont utilisées surtout en période postopératoire (235-248). Tous ces modèles intègrent de multiples facteurs dans le but de donner la probabilité de subir différents types de récurrences du CaP, qui méritent d'être abordés ici afin de mieux comprendre l'impact des facteurs pronostics. Le premier type de « récurrence » est la persistance de l'APS qui est définie comme l'absence de sa diminution à des niveaux indétectables suite au traitement principal (207). La récurrence de l'APS se définit comme une augmentation consécutive de deux dosages d'APS à la suite de la procédure initiale (207). Le terme récurrence biochimique (BCR) se définit par deux dosages d'APS au-dessus de 0,20 ng/ml (207). La récurrence locale se définit comme une récurrence physique au niveau du lit prostatique, détectable par trois approches : le TR, la biopsie du lit prostatique, et par imagerie (souvent accompagnée d'une biopsie confirmatrice) (207). Finalement, la récurrence à distance s'explique de soi, et est définie par l'apparition de métastases à distance des sites locorégionaux, tels que définis par la stadification M de l'*American Joint Cancer Committee* (234). D'autres estimations de suivi utilisent le décès du patient, incluant la mortalité secondaire à des complications directes du cancer, estimée par la survie spécifique au cancer, et la mortalité toutes causes confondues, estimée par la survie globale.

Les facteurs de mauvais pronostics impliqués dans ces modèles de prédiction de récurrence complémentaires au D'Amico et au TNM sont basés sur des facteurs cliniques (l'âge au diagnostic, les sites de métastases, le temps de dédoublement de l'APS, le délai avant une récurrence, le délai avant l'apparition de métastase, la captation aux études de médecine nucléaire, le type de traitement reçu, la phosphatase alcaline, l'intensité de la douleur osseuse, le statut de performance, le taux d'hémoglobine sanguin, etc.) et inclut aussi d'autres facteurs pathologiques non impliqués dans la stadification (les marges chirurgicales et le volume tumoral) (235-248). Plus d'attention sera portée aux facteurs pathologiques étant donné le sujet de maîtrise.

Notamment, une marge chirurgicale se définit comme le site où le chirurgien résèque la prostate afin de la séparer du corps. L'examen de cette marge permet de déterminer si l'excision

de la tumeur est complète ou non. La marge chirurgicale est mise en évidence par le pathologiste avec de l'encre posé sur les marges à la réception du spécimen, visible à l'examen histologique. Si une cellule tumorale est en contact avec cette encre, la marge est notée positive. On considère donc que l'excision tumorale est incomplète (249, 250). Une marge positive est un facteur pronostic très important prédisant la récurrence locale et la BCR (251-253).

Le volume tumoral est bien étudié, mais l'indépendance sur le pronostic est incertaine (254-256). Cette incertitude serait possiblement due aux difficultés associées à cette estimation, surtout dans les spécimens de PR. La prostate est souvent soumise en entier, divisées en multiples blocs paraffinés mesurant chacun approximativement 3,0x 2,0 x 0,4 cm. La reconstitution du pourcentage de CaP affectant ces blocs est donc ardue. Les lignes directrices pour l'évaluation du volume tumoral à la PR suggèrent en effet une estimation stochastique de la part du pathologiste, ou de noter la proportion de blocs atteints (257, 258). Ces estimations sont possiblement corrélées à différents paramètres de récurrence et de pronostics (257, 258).

En somme, le but ultime de toutes ces classifications et tous ces tests est de déterminer le niveau de risque de récurrence, et de mortalité, associé au CaP. Ce cancer a en effet un spectre très large de pronostics, avec une survie variant de quelques années jusqu'à une longévité normale (219). On veut donc pouvoir stratifier précisément le risque d'un CaP, notamment les cancers de haut risque. D'un point de vue pathologique, la définition d'un CaP de haut risque varie d'une étude à l'autre. Par contre, certains critères sont utilisés de façon constante, dont le score de Gleason 8-10 (GG 4-5) (259-261). En plus, plusieurs essais cliniques adressant les CaP de haut risque reconnaissent les critères suivants : l'EPE, l'EVS, des marges positives, des métastases ganglionnaires et des métastases à distance (262, 263).

Plusieurs CaP se retrouvent à la frontière entre les formes agressives et les formes plus indolentes. De plus, certains CaP apparemment indolents peuvent démontrer une progression inhabituellement agressive. Il y a donc beaucoup de groupes de chercheurs qui tentent de mettre en place des outils pronostics additionnels. La perte d'expression de la protéine PTEN, pouvant être évaluée par immunohistochimie et par hybridation *in situ* par fluorescence, est un autre test potentiel (264-272). En effet, on rappelle que la perte de PTEN survient tardivement dans la pathogenèse du CaP, entre autres suite à des anomalies de NKX3.1. Cet événement provoque une activation de la voie PI3K/AKT, promouvant simultanément la prolifération cellulaire. En

effet, la perte d'expression au sein des cellules tumorales est associée aux facteurs pathologiques de mauvais pronostic (270, 271). Dans les études multivariées, la perte de PTEN est associée au risque de BCR, de progression métastatique, et de mortalité post-prostatectomie (272, 273).

Des tests moléculaires de nouvelle génération sont également disponibles afin de stratifier le risque. Le score de progression du cycle cellulaire (Prolaris, Myriad) est basé sur l'analyse de 31 gènes associés au cycle cellulaire et de 15 gènes domestiques par réaction en chaîne par polymérase en temps réel. Une augmentation du score est associée au risque de mortalité spécifique au cancer, au risque de métastase et à la récurrence (274-277). Un autre test utilisé est le classeur de CaP (Decipher, GenomeDx Biosciences) qui teste le niveau d'expression de 22 biomarqueurs d'ARN afin de catégoriser le risque de métastase et de mortalité spécifique au cancer suite à la PR (278-283). Le dernier test disponible et approuvé par la *Federal Drug Administration* aux États-Unis s'avère être le panneau de gènes de cancer (Oncotype DX prostate, Genomic Health) qui utilise la réaction en chaîne de polymérase en temps réel pour tester des anomalies au sein de 12 gènes impliqués dans la voie des récepteurs d'androgène, d'organisation cellulaire, de réponse stromale et de prolifération. Sa performance est semblable aux autres tests, en ce qui concerne la prédiction de progression métastatique, et de mortalité (284-286). En effet, l'utilité de ces tests est encore en étude, car les cliniciens ont souvent une bonne appréciation du pronostic avec les facteurs cliniques et pathologiques déjà disponibles. D'un point de vue québécois, l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux ne mentionne pas ces tests moléculaires dans leurs conduites à tenir (215). Le *National Comprehensive Cancer Network* quant à lui propose d'utiliser Decipher seulement lorsqu'il y a une persistance de l'APS en postopératoire, afin de mieux estimer la sévérité de la maladie et de mieux choisir le moment pour effectuer un traitement additionnel (207). Par contre, on note que ces tests sont peu accessibles et coûteux.

1.1.7 Modalités de traitement

Selon le niveau de risque associé au CaP diagnostiqué, plusieurs options s'offrent au patient : l'observation (*watchful waiting*), la surveillance active, la PR, la radiothérapie seule, la RTAJD, la radiothérapie de rattrapage, l'hormonothérapie, la chimiothérapie, l'immunothérapie (en essai clinique) et les traitements par anticorps monoclonaux (en essai clinique). Les

indications de chaque technique sont clairement explicitées dans les lignes directrices et les articles de consensus (207, 215). Dans le contexte du présent projet, je me concentrerai sur ces deux modalités seulement.

La PR est une technique qui utilise une approche rétropubienne afin de disséquer les vésicules séminales directement, suite à une incision du péritoine au-dessus du cul-de-sac de Douglas; la création d'un espace entre le rectum et la prostate derrière le fascia de Denonvilliers; la relâche de la vessie afin d'approcher l'espace de Retzius; l'ouverture du fascia endopelvien et la ligature intracorporeale du complexe vasculaire dorsal; la dissection de la prostate de la vessie, en suivant de près le col vésical; un contrôle des pédicules et la dissection des faisceaux neurovasculaires; la transection de l'urètre et l'extraction de la prostate dans un sac; la performance d'une anastomose urétrovésicale avec des points de suture intracorporeaux et l'installation du cathéter de Foley; le placement des drains d'aspiration; et la fermeture (287). Cette approche est standard dans la majorité des chirurgies, et peut être performée soit par approches ouverte, laparoscopique ou robotique (288-290). En effet, il est presque toujours justifié d'offrir cette chirurgie, sauf pour deux groupes de patients. En premier, les patients avec une espérance de vie non reliée au CaP de moins de 10 ans, qui démontrent un CaP peu agressif (D'Amico modifié « très bas », « bas », « intermédiaire favorable » et « intermédiaire non favorable ») (207). Pour ces patients, l'avantage qu'offrirait une PR en matière de survie est discutable étant donné que ce sont des hommes avec CaP moins agressifs (207, 215) qui pourraient subir des effets secondaires à court terme et les effets secondaires à long terme telles l'incontinence urinaire et la dysfonction érectile (207, 215). En deuxième, chez les hommes avec une survie de moins de 5 ans avec un CaP de risque élevé (D'Amico modifié « élevé » et « très élevé ») (207). Pour ces patients, il est actuellement suggéré de traiter le CaP avec traitements systémiques telles l'hormonothérapie et la chimiothérapie de première ligne, bien que la pertinence de la PR dans ces situations avancées est toujours en exploration (207, 215)

En effet, chez les hommes avec un CaP agressif, une PR seule ne permet pas un contrôle adéquat de la maladie. Une approche multimodale est de mise, pouvant inclure la RTAJD comme traitement post-opératoire additionnel. Celle-ci est définie comme l'administration de radiothérapie au lit prostatique avec la possibilité d'irradier le lit des vésicules séminales et les zones de ganglions pelviens approximativement 1 à 6 mois après l'opération, en absence de

signe de récurrence (291). L'avantage de la RTAJD sur le risque de progression métastatique a été étudié et confirmé notamment dans trois essais cliniques randomisés chez les hommes avec un CaP localisé sans métastase ganglionnaire (292-294). La première étude de Bolla et al., conduite sur une cohorte de 1992 jusqu'en 2001, a montré que la RTAJD améliore la survie sans BCR, bien qu'il n'y eût pas de différences dans la survie totale après 10 ans (292). La deuxième étude de Thompson et al. a démontré une amélioration de la survie sans métastase (294). La dernière étude de Wiegel et al. a démontré une amélioration de la survie sans progression (293). Par contre, les hommes traités par RTAJD ont subi de plus grandes fréquence et intensité d'effets secondaires (295-297). Alternativement, une autre option serait d'offrir la radiothérapie de rattrapage, c'est-à-dire seulement lors d'une récurrence de l'APS ou d'une BCR après la PR. Par contre, l'impact de l'intervalle entre l'opération et la radiothérapie est toujours en exploration, avec certaines études démontrant une meilleure réponse avec un traitement précoce de type adjuvant immédiat (263, 298, 299).

1.2 Carcinome intracanalair de la prostate

La section précédente met en évidence la grande variabilité de pronostics associés aux différents niveaux d'agressivité de CaP. Il est donc important de bien calculer le risque de progression, à l'aide de multiples modèles de prédiction. Pour le pathologiste, il est primordial de maximiser la qualité de l'information et de les transmettre clairement aux cliniciens afin de les aider dans leurs tâches.

Ici, nous discuterons de l'IDC-P, une entité unique par sa prévalence importante, mais qui reste méconnu à cause de l'incertitude associée à sa prise en charge. Cette section de la revue de la littérature portera principalement sur les études de pronostic axées sur l'IDC-P, de même que sur les rares études le décrivant comme un biomarqueur significatif de réponse au traitement. Mon projet de maîtrise poursuit sur cette lignée, en analysant la réponse de l'IDC-P localisé à la radiothérapie postopératoire.

1.2.1 Définition et incidence de l'IDC-P

Le concept de la prolifération intracanalair rétrograde du CaP a été suggérée pour la première fois en 1985 par Kovi et al., qui proposent que l'adénocarcinome prostatique pouvait

pénétrer les canaux prostatiques adjacents et ainsi s'étendre à travers l'organe (300). Le terme « IDC-P » a été évoqué pour la première fois par McNeal et Yemoto en 1996, qui notent son importance via sa tendance à la progression post-chirurgicale (301). En 2006, Guo et Epstein proposent des critères morphologiques stricts pour diagnostiquer IDC-P, qui restent en vigueur jusqu'à ce jour (302).

Cette entité se caractérise par une prolifération de cellules malignes au sein d'acini et de canaux dilatés, avec préservation des cellules de la couche basale, et qui doit aussi avoir soit 1) une architecture solide ou cribriforme dense, ou soit 2) une architecture cribriforme lâche ou micropapillaire associée à des atypies nucléaires marquées ou de la comédonécrose (302) (voir figure 7). En effet, l'architecture cribriforme dense est la variante la plus fréquemment rencontrée (303), et l'IDC-P se retrouve le plus souvent au sein d'un adénocarcinome acinaire de patrons de Gleason 4 et 5. Par contre, il peut aussi se retrouver à proximité des CaP de bas-grade (patron Gleason 3), et parfois même sans adénocarcinome acinaire associé (304-306). Il nous arrive souvent en tant que pathologiste d'avoir de la difficulté à distinguer l'adénocarcinome adjacent de l'IDC-P. Dans ces situations, le pathologiste peut s'aider du test immunohistochimique marquant les cellules basales avec des cytokératines de haut-poids moléculaire ou la protéine p63, confirmant ainsi l'aspect intracanalair et valider le diagnostic (voir figure 7).

Bien que le concept de l'IDC-P soit reconnu depuis 1985, il n'était pas particulièrement recherché par les pathologistes, ni par les cliniciens (300, 301, 307). En effet, il était initialement considéré comme un adénocarcinome acinaire cribriforme, malgré la présence de cellules basales. Donc initialement, il était gradé comme un Gleason de patron 3 aux débuts du score de Gleason, pour ensuite se faire grader comme un patron 4 à la réunion de consensus en 2005 (221). Ultimement, ce n'est qu'en 2016, suite à de nombreuses études qui seront décrites dans cette section, que l'IDC-P devient une entité distincte dans la classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2016 (308). Cette intervention était justifiée par ses particularités moléculaires et son importance clinique. L'IDC-P est ainsi retiré de l'évaluation du grade, et sa présence est rapportée séparément par le pathologiste sur son rapport diagnostique jusqu'à ce jour.

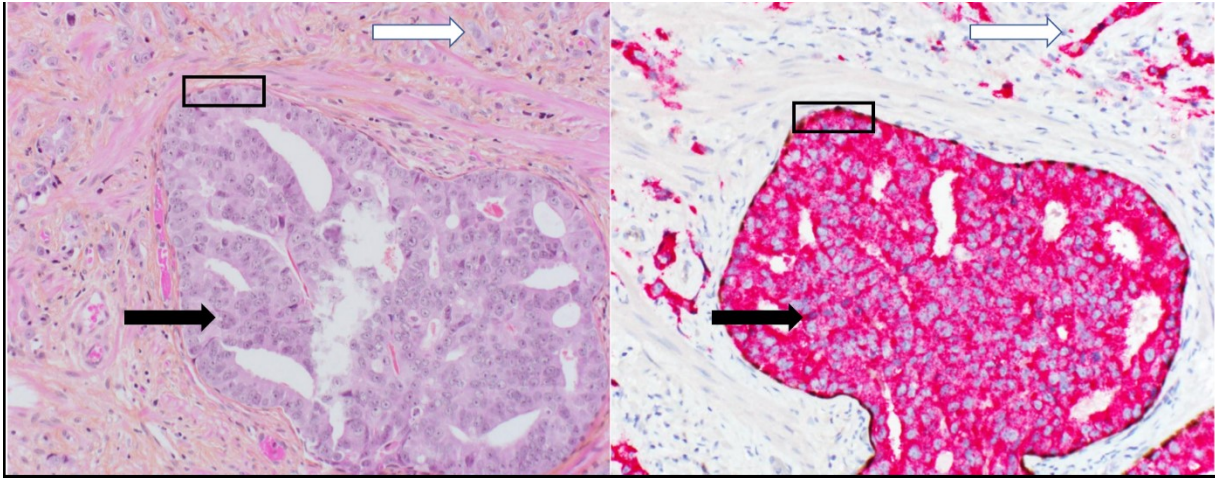


Figure 7. Carcinome intracanalair de la prostate (IDC-P). À gauche, (coloration HPS, 200X), on identifie une prolifération de cellules tumorale d'architecture cribriforme dense (flèche noire) avec préservation de la couche de cellules basales (rectangle). Ce foyer d'IDC-P est retrouvé au sein de cellules détachées infiltrant le tissu prostatique (adénocarcinome acinaire de patron de Gleason 5, flèche blanche). À droite, on retrouve la même glande avec les trouvailles immunohistochimiques typiques de l'IDC-P (200X), c'est-à-dire que les cellules tumorales marquent en rose avec des anticorps dirigés contre l'APS et les cellules basales sont brunes avec des anticorps dirigés contre le p63. Tiré de *Prostate*, 78(10), Trinh VQ, Sirois J, Benzerdjeb N, Mansoori NK, et al, The impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival, 697-706, droits d'auteurs (2018), avec permission de Wiley.

Sa prévalence sur biopsie est restée relativement stable à travers les décennies, avec des études rétrospectives notant une incidence allant de 6% à 67%, dépendamment de l'agressivité des cancers dans chaque étude (305, 309-312). L'IDC-P est présent dans 6-10% des biopsies d'études qui ne stratifient pas selon le score de Gleason (305, 313). À l'opposé, l'IDC-P est présent chez 67% des biopsies des hommes dont la maladie se présente initialement avec des métastases à distance (stade M1) (312).

On note que les biopsies ne font qu'échantillonner qu'une très petite portion du CaP, et que les spécimens chirurgicaux sont beaucoup plus aptes à la détection de l'IDC-P, une trouvaille histologique souvent focale. En effet dans les PR, sa prévalence varie d'une époque à l'autre selon les indications chirurgicales et l'étendue de dépistage au moment de l'étude. De 1993-1995, la révision de 114 PR pour un CaP localisé sans traitement néoadjuvant a indiqué une prévalence de 13% (314). Une étude de 252 PR de stade plus avancé pT3 note 43% d'IDC-P (315). Cette grande variation aurait pu être causée par une absence de critères exacts pour

décrire l'IDC-P à l'époque de ces études, de même que par les modifications à travers le temps des indications de PR, changeant simultanément le spectre de sévérité des spécimens de CaP évalué au laboratoire (302). Depuis l'avènement de ces critères, les études modernes démontrent qu'environ 17-30% des PR présentent des foyers d'IDC-P (303, 306, 316).

1.2.2 Pathophysiologie de l'IDC-P

La nature exacte de l'IDC-P reste encore débattue, la théorie principale suggérant une extension d'adénocarcinome dans des canaux bénins adjacents étant données les similarités génomiques entre les composantes extracanalaires et intracanalaires (300, 301). Par contre, quelques arguments ont été soulevés contre cette théorie. Par exemple, l'IDC-P pur peut rarement être retrouvé sans autre composante d'adénocarcinome acinaire adjacent (302, 305). De plus, l'IDC-P est aussi retrouvé au sein d'un cancer dont l'adénocarcinome adjacent est nettement moins agressif (303, 305, 312, 317).

Plus précisément, plusieurs études montrent un spectre croissant allant de l'HGPIN, au carcinome acinaire usuel, jusqu'à l'IDC-P. Les taux de perte hétérozygotie s'élèvent à 9% pour l'HGPIN, 29% pour l'adénocarcinome acinaire de patron de Gleason 4 et de 60% dans les foyers d'IDC-P (309). De plus, la perte d'expression de PTEN, qui mène à une activité constitutive de la voie oncogénique PI3K/AKT (318), n'était jamais observée dans l'HGPIN, mais jusqu'à 84% des IDC-P l'exprimeraient (309). De plus haut taux d'expression d'ERG et de translocations TMPRSS2-ERG ont aussi été identifiés chez l'IDC-P comparativement à l'HGPIN, avec des taux intermédiaires pour le CaP acinaire usuel (319, 320). Ces études suggéreraient donc que l'IDC-P se distingue grandement de l'HGPIN et se rapproche davantage du carcinome acinaire, donc un spectre plus logique de CaP qui proliférerait de façon rétrograde dans les canaux.

En ce qui concerne sa relation avec l'adénocarcinome adjacent, Haffner et al. ont démontré les mêmes sites de bris génomiques de la translocation TMPRSS2-ERG entre l'adénocarcinome adjacent et l'IDC-P, suggérant le même clone d'origine (319). De plus, des analyses de l'exome entier montrent que les métastases à distance sont d'un point de vue moléculaire plus comparables à l'IDC-P qu'aux foyers d'adénocarcinome adjacent (321). Pris ensemble, ces études suggèrent que l'IDC-P est probablement un sous-clone de

l'adénocarcinome adjacent, et notamment un sous-clone plus agressif. De même, il est plus logique de croire que l'IDC-P est une extension et une progression du CaP.

Par contre, il faut encore tenter de comprendre les cas d'IDC-P pure, qui remettent en cause la théorie avancée par les études précédentes (302, 305). En plus, une étude unique en faveur d'une pathophysiologie parallèle et distincte de l'IDC-P a utilisé des souris knockout pour *Pten* (322). Les sacrifices effectués à 7-8 mois démontrent la présence exclusive d'IDC-P et ce n'est qu'à 10 mois que les sacrifices présentent ensuite un CaP hétérogène qui combine toutes les formes de CaP (322). Il reste donc encore beaucoup à élucider sur la pathophysiologie de cette entité.

1.2.3 Association de l'IDC-P avec les facteurs classiques de mauvais pronostic du CaP

L'IDC-P est souvent retrouvé au sein de CaP montrant multiples facteurs de mauvais pronostic. Ceci inclut premièrement le grand volume tumoral. Dans une étude de 252 PR pour des CaP de stade pT3N0, sa présence était associée à une augmentation de 51% de volume tumoral (315). Une autre étude cas-témoins en pairs de CaP de score de Gleason 7 observe une augmentation moyenne de 67% du volume tumoral en présence d'IDC-P (323). Siadat et al. ont quant à eux montrent que l'IDC-P était significativement et indépendamment associé à un plus grand volume tumoral chez 320 prostates prélevées à l'autopsie et 248 cystoprostatectomies oncologiques (324).

Ensuite, une association entre l'IDC-P et le score de Gleason a aussi été établie. En effet, un groupe de l'université Stanford a analysé 130 PR et ont observé que plus de 90% des CaP avec IDC-P avaient des patrons de Gleason 4 et 5 adjacents (301). Wilcox et al. ont quant à eux révisé 252 PR et notent que 29% des cas d'IDC-P avaient un adénocarcinome adjacent de score Gleason ≥ 8 , tandis que le taux s'élevait à 6% sans IDC-P (315). Une étude de 278 biopsies prostatiques chez des hommes avec des métastases à distance à la présentation initiale montre que l'IDC-P était aussi associé à un score de Gleason élevé (325). De plus, plusieurs autres études dont l'issue primaire n'était pas le Gleason ont montré des associations univariées entre l'IDC-P et le score de Gleason élevé (310, 311, 326-330).

En plus du grade de Gleason, l'IDC-P est indépendamment associé à chacune des composantes de la stadification TNM. Ceci inclut l'EPE (301, 324, 326) et l'envahissement des vésicules séminales (301, 315). L'IDC-P est aussi associé à la présence de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux, c'est-à-dire au stade N. Sur les 130 PR de l'université Stanford, 18% des patients avec plus de 10% d'IDC-P présentent des métastases aux ganglions lymphatiques pelviens, comparativement à 5% des spécimens exempts d'IDC-P (301). Une analyse multivariée avec comme facteurs l'APS, le score de Gleason, le stade, l'IDC-P et l'architecture cribriforme montre que l'IDC-P est le seul facteur statistiquement significatif associé aux métastases ganglionnaires ($P=0,007$) (327). Une autre étude de patients avec un score de Gleason 7 suggère une association univariée entre l'IDC-P et les ganglions lymphatiques positifs, mais qui ne persiste pas aux études multivariées (323). Finalement, tel que suggéré précédemment dans les études de prévalence, l'IDC-P est aussi associé aux métastases à distance à la présentation initiale, donc au stade M. Kato et al. montre qu'une révision des spécimens biopsiques de 150 patients avec une maladie métastatique à la présentation a dénoté la présence d'IDC-P chez 67% (312). Kweldam et al. démontre que l'IDC-P dans une étude cas-contrôle que l'IDC-P prévaut chez les patients ayant développé des métastases avant 120 mois de suivi comparativement à ceux qui n'en ont pas développé, ajusté pour le score de Gleason et le stade (330).

1.2.4 L'IDC-P en tant que facteur de pronostic indépendant

La section précédente a mis de l'avant la démonstration de l'association entre IDC-P et des facteurs de mauvais pronostics. Or, l'impact de cette entité ne se limite pas à des associations indépendantes avec des facteurs de pronostic déjà connus. L'IDC-P serait lui-même associé de façon indépendante à chacune des différentes formes de récurrence détaillées dans la section 1.1.7. De plus, les études plus récentes démontrent son effet indépendant sur la mortalité, certaines lui octroyant un impact plus important que tous les autres facteurs pathologiques.

Une étude de Stanford a noté une tendance vers la récurrence de l'APS en postopératoire immédiat en présence d'IDC-P (301). En effet, approximativement 50% des cas avec IDC-P ont montré une récurrence à 5 ans comparativement à 30% pour les patients sans IDC-P ($P=0,09$) (301). Cohen et al. montre dans une étude multivariée que l'IDC-P est associé à la récurrence

d'APS à 6 mois, 12 mois et à 18 mois (tous $P \leq 0.001$) (331). Dans une étude multivariée de 114 PR sans traitement néoadjuvant avec ajustements pour le score de Gleason, l'APS préopératoire et le stade pathologique, l'IDC-P a un hazard-ratio (HR) de 4,66 ($P=0,02$) (314).

D'autres études ont aussi évalué l'impact de l'IDC-P sur la BCR, un type de récurrence de l'APS caractérisé par de multiples valeurs d'APS s'élevant à plus de 0,2 ng/ml. Ceci inclut l'étude de Wilcox et al. qui a observé une survie sans BCR à 5 ans de 20% chez les patients avec IDC-P, tandis que les patients qui en sont exempts présentent plutôt 78% (315). Une régression multivariée de Cox montre la persistance de l'effet de l'IDC-P sur le risque de BCR ($P=0.01$), de même que pour le score de Gleason et l'EVS (315). Dans une autre étude de 2385 PR consécutives, l'IDC-P était associé à un risque de BCR statistiquement significatif dans les modèles univarié et multivarié (328). Van der Kwast et al. montre qu'il y a un risque très élevé de BCR chez les IDC-P traités par radiothérapie seule, allant d'un HR de 2,6 à 7,3 (310). Une analyse multivariée de 191 prostates avec des critères de haut grade montre un plus grand risque de BCR en présence d'IDC-P (HR=2.39, $P < 0.0001$) que le stade, l'APS préopératoire, le score de Gleason, l'EVS et l'EPE (332). Finalement, dans une étude de 49 PR qui contenaient des patrons de Gleason 5, l'IDC-P avait un impact plus important sur le BCR que la quantité de Gleason 5 au sein du spécimen (333).

De plus, notre groupe de recherche a extrait toutes les récurrences locales, régionales et métastatiques de deux bases de données académiques, afin d'identifier l'IDC-P (voir article en annexe) (326). Or, les patients avec IDC-P subissent la progression métastatique à la même vitesse que les patients sans IDC-P subissent une récurrence locale (326). Similairement, le patron cribriforme large, qui inclut dans sa définition l'IDC-P, est très fortement associé à la progression métastatique, bien que l'étude n'ait pas analysé la composante intracanalairale seule (330).

Le test ultime pour confirmer le rôle important de l'IDC-P comme marqueur de pronostic serait de tester son effet sur la mortalité. Or, plusieurs études confirment son effet indépendant. Kimura et al. détermine que l'IDC-P était un facteur indépendant de la mortalité spécifique au cancer dans une régression de Cox intégrant les autres facteurs de mauvais pronostic, avec un HR de 4,48 (311). Une étude qui a utilisé les spécimens du *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* démontre dans une étude multivariée que l'IDC-P présente un

HR de 2,6 pour le risque de mortalité spécifique au cancer (329). Dans la même étude de Kato et al. qui démontre la plus grande prévalence d'IDC-P chez les patients métastatiques au départ, on observe aussi que seulement l'IDC-P avait un effet significatif aux études multivariées sur la mortalité spécifique au cancer et la survie totale (312). Finalement, Yamamoto montre que l'IDC-P avait un impact pronostique important sur la mortalité spécifique au cancer et la survie totale dans des études multivariées de CaP résistant à la castration (334).

Une autre particularité de l'IDC-P est l'absence de corrélation entre la quantité d'IDC-P et son effet négatif sur le pronostic (326, 335). Actuellement, les études observent que seulement une très petite quantité, approchée de manière dichotomique oui/non, soit assez pour prédire une progression agressive. Par contre, ces études utilisent une estimation visuelle par deux pathologistes afin de calculer le pourcentage d'IDC-P (326, 335). On mentionne aussi que la quantité d'IDC-P dans un spécimen est souvent limitée, généralement de moins de 5% dans notre expérience (très peu de littérature sur la quantification précise d'IDC-P). Il est donc possible que ce soit des limitations techniques qui empêchent d'utiliser le volume d'IDC-P comme facteur pronostic. Des approches informatiques plus reproductibles pourraient élaborer davantage à ce sujet.

1.2.5 Effet de l'IDC-P sur la réponse au traitement

Devant les preuves d'impact pronostic indépendant de l'IDC-P, il faut maintenant se questionner sur son rôle clinique. Devrait-il être impliqué dans les algorithmes de traitements? Est-ce que sa présence doit mener à une approche thérapeutique modifiée, comparativement à l'adénocarcinome acinaire sans composante intracanalair? Devrait-on cibler ses particularités moléculaires afin de développer un traitement ciblé?

En effet, il y a plusieurs indices qui semblent suggérer que l'IDC-P présente une tendance vers la résistance à la castration, c'est-à-dire une résistance intrinsèque vers envers l'hormonothérapie. La pathophysiologie du CaP (section 1.1.3) est très axée sur le récepteur androgénique (voir section 1.1.3). Sa progression à travers les différentes voies oncogéniques est corrélée à une indépendance des mécanismes d'autorégulation androgènes-dépendants, menant ultimement à une prolifération incontrôlée. La première étude à suggérer que l'IDC-P avait une relation particulière avec l'APS a été publiée 1998, et démontre une absence de

corrélation entre le volume d'IDC-P et le niveau d'APS (331). En effet, certains CaP très dédifférenciés ou avancés perdent la capacité à produire l'APS, ce qui pourrait expliquer partiellement cette trouvaille advenant que les analyses aient bien été effectuées (336). Une étude de Zhao et al. en 2015 suggère que l'IDC-P est le seul prédicteur de la résistance à la castration précoce (HR=4.9, $P=0.011$), suite aux ajustements multivariés (325). Pris ensemble, ces données suggèrent que l'IDC-P pourrait présenter une relation particulière avec les androgènes et les traitements visant à diminuer leur effet ou leur expression. On peut émettre l'hypothèse que l'IDC-P soit un marqueur de la progression oncogénique du CaP, ou que l'IDC-P ait une résistance intrinsèque aux hormones et prolifère indépendamment. Il faut par contre explorer davantage afin de départager ces deux théories.

Une autre étude de Zhao et al. publiée en 2017 a analysé 86 patients métastatiques, 45 ayant reçu un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, l'abiratérone, tandis que 41 ont reçu une chimiothérapie à base d'alcaloïde (337). Les patients sans IDC-P n'ont pas démontré de différences de réponse au traitement entre les deux types de traitements. Par contre, les patients avec IDC-P répondaient mieux à l'abiratérone avec une survie sans progression de l'APS et une survie totale plus longues. Étant donné que l'abiratérone est un traitement offert aux patients avec un CaP résistant à la castration, Zhao et al. propose que l'IDC-P pourrait être intrinsèquement résistant à l'hormonothérapie (337). Sur la même lignée, mais par une approche différente, Porter et al. ont utilisé des CaP humains avec de l'IDC-P afin de créer des xénogreffes murines contenant les deux entités (338). Ils ont initié un traitement anti-androgénique pendant une durée limitée. À l'étude microscopique, le cancer résiduel était très majoritairement composé d'IDC-P (338). En somme, les premières suspicions émises en 1998 par Cohen et al. étaient justifiées, portant sur la relation entre IDC-P et la résistance à l'hormonothérapie (331).

Finalement, on mentionne l'étude récente de notre groupe de recherche en 2018, qui analyse la réponse au traitement de patients ayant subi des récurrences métastatiques (voir article en annexe) (326). En sélectionnant des patients ayant vécu une progression métastatique, on observe que l'IDC-P avait un effet sur la mortalité spécifique au cancer. Or, les patients métastatiques avec IDC-P ont démontré une augmentation de 41% de la survie médiane spécifique au cancer lorsque le patient a reçu de la radiothérapie en postopératoire (326). L'IDC-P pourrait répondre à ce traitement accessible à la majorité des centres oncologiques du monde.

1.2.6 Enjeux actuels pour l'IDC-P

L'IDC-P est bien établi comme un facteur pronostic important, et plusieurs études suggèrent même qu'il est plus important que les paramètres classiques de haut-risque, tels le score de Gleason, l'EVS et l'EPE. Or, il n'y a pas de recommandations pour les cliniciens de changer leur approche médicale en présence de l'IDC-P. Dans ce sens, quelques études détaillées dans la section 1.2.5 proposent des modifications dans les lignes de traitement afin de mieux traiter l'IDC-P métastatique. Par contre, il n'existe inopportunément aucune étude de réponse au traitement publiée pour l'IDC-P localisé. De plus, la plupart des études moléculaires actuelles sur l'IDC-P cherchent plutôt à comprendre son origine, et non à lui trouver un traitement ciblé. En somme, nous croyons que les deux priorités principales, au stade actuel de l'ensemble des études portant sur l'IDC-P, sont de premièrement adapter les lignes de traitements actuels aux particularités de l'IDC-P et de deuxièmement identifier des vulnérabilités moléculaires afin de développer un traitement ciblé.

1.3 Prémisses du projet

Sur la base des études qui démontrent que l'IDC-P est associé à d'autres facteurs de mauvais pronostic, qu'il soit lui-même un facteur indépendant de mauvais pronostic, et que son évolution pathophysiologique suggère une réponse altérée aux traitements du CaP métastatique, nous croyons que l'IDC-P mérite une approche thérapeutique adaptée lorsqu'on le retrouve dans du CaP localisé. Or, la RTAJD s'apprête bien aux cancers localisés, et a été démontrée avantageuse pour les CaP agressifs, dont ceux avec des marges positives, un EVS, une EPE et un score de Gleason élevé.

1.4 Hypothèse et objectifs du projet

Nous posons l'hypothèse que l'IDC-P peut faire partie des indications actuelles de RTAJD. Notre objectif primaire est de tester l'effet de la RTAJD sur l'IDC-P, en utilisant la BCR comme issue primaire. Notre objectif secondaire est de tester l'effet de l'IDC-P contre l'effet des indications actuellement recommandées pour la RTAJD.

2. Résultats expérimentaux (par article soumis à Radiation Oncology)

2.1 Page de présentation

TITLE: Retrospective study on the benefit of adjuvant radiotherapy in men with intraductal carcinoma of prostate.

AUTHORS: Vincent Q. Trinh^{1,2}, Nazim Benzerdjeb², Ségolène Chagnon-Monarque², Nicolas Dionne², Guila Delouya³, André Kougioumoutzakis², Jennifer Sirois¹, Roula Albadine^{1,2}, Mathieu Latour^{1,2}, Anne-Marie Mes-Masson^{2,4}, Hélène Hovington⁵, Alain Bergeron⁵, Kevin C. Zorn^{2,6}, Yves Fradet⁷, Fred Saad^{2,6}, Daniel Tausky³, Dominique Trudel^{1,2}.

AFFILIATIONS:

¹ Department of Pathology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 1051 Sanguinet, Montréal, Québec, H2X 0C1, Canada.

² Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal and Institut du cancer de Montréal, 900 Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada.

³ Department of Radiation Oncology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 1051 Sanguinet, Montréal, Québec, H2X 0C1, Canada.

⁴ Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, H3C 3J7, Canada.

⁵ Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale, Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec-Université-Laval, Hôpital L'Hôtel-Dieu de Québec, 10 McMahon, Québec, G1R 3S1, Canada.

⁶ Department of Urology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 1051 Sanguinet, Montréal, Québec, H2X 0C1, Canada.

⁷ Department of Urology, Centre Hospitalier Universitaire de Québec-Université-Laval, Hôpital L'Hôtel-Dieu de Québec, 11 Côte du Palais, Québec, G1R 2J6, Canada.

CORRESPONDING AUTHOR: Dr. Dominique Trudel, MD, PhD; Department of Pathology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 1051 rue Sanguinet, Montréal, Québec, H2X 0C1, Canada. 514-890-8233. dominique.trudel.chum@sss.gouv.qc.ca.

KEYWORDS: Adjuvant radiotherapy, biochemical recurrence, prostate cancer, radical prostatectomy.

2.2 Résumé de l'article

BACKGROUND: Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) is an independent biomarker of recurrence and survival with particular treatment response, yet no study has tested its response to radiotherapy. The aim of our project was to test the impact of adjuvant radiotherapy (ART) in patients with localized prostate cancer (PC) and IDC-P.

MATERIALS AND METHODS: We performed a retrospective study of men with localized PC treated by radical prostatectomy (RP) with or without ART, from two centres (1993–2015). Exclusion criteria were the use of another type of treatment prior to BCR, and detectable PSA following RP or ART. Primary outcome was BCR. Patients were grouped by treatment (RP_{only}/RP+ART), IDC-P status, and presence of high-risk features (HRF: Grade Groups 4–5, positive margins, pT3 stage).

RESULTS: We reviewed 293 RP specimens (median follow-up 99 months, 69 BCR). Forty-eight patients (16.4%) were treated by RP+ART. Multivariate Cox regression for BCR indicated that IDC-P had the strongest impact (HR=2.39, 95%CI:1.44-3.97), while ART reduced the risk of BCR (HR=0.38, 95%CI: 0.17-0.85). Other HRF were all significant except for pT3b stage. IDC-P[+] patients who did not receive ART had the worst BCR-free survival (log-rank $P=0.023$). Furthermore, IDC-P had the same impact on BCR-free survival as ≥ 1 HRF (log-rank $P=0.955$).

CONCLUSION: Men with IDC-P who did not receive ART had the highest BCR rates, and IDC-P had the same impact as ≥ 1 HRF, which are often used as ART indications. Once validated, ART should be considered in patients with IDC-P.

2.3 Introduction de l'article

Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) is a histologic subtype detected in up to 20% of routine radical prostatectomies (RPs) (311, 339). IDC-P is mostly found alongside high-grade high volume and/or advanced acinar adenocarcinoma, and is independently associated with poor prognosis and shorter biochemical recurrence (BCR)-free survival (302, 325, 340, 341). Notably, IDC-P incurs a 20-month reduction in overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (PC) (337). IDC-P also incurs a 29% reduced disease-specific survival at 15 years in patients with a Gleason score (GS) ≥ 7 (342). Due to the clinical relevance of IDC-P, it is now mandatory to indicate its presence regardless of grade (343).

Recent treatment response studies of patient-derived xenografts have demonstrated that IDC-P can withstand androgen deprivation with an associated rapid emergence of castrate-tolerant cells (215). It also does not respond to treatment in the same fashion as usual PC without IDC-P. In low-grade organ-confined PC, IDC-P has been associated with a high risk of progression (344). Yet, to our knowledge, no treatment response studies exist for IDC-P in localized PC, which is consistently associated with early distant metastases and reduced survival (345).

Adjuvant radiotherapy (ART) is an option for high-risk localized PC (263, 346). Its advantages mainly outweigh prominent side effects in PC that are prone to high recurrence rates (347). Currently, guidelines suggest that ART should be considered for PC exhibiting high-risk features (HRF): positive margins (PMs), extraprostatic extension (EPE), seminal vesicle invasion (SVI), and sometimes Grade Groups (GG) 4 & 5 (348). However, IDC-P to date has not been factored into the therapeutic decision-making process for patients at high risk of recurrence (292, 293, 347, 349). We therefore addressed whether patients with IDC-P respond to ART and compared its impact against currently acknowledged HRF.

2.4 Matériels, patients et méthodes de l'article

2.4.1 Cohorts and clinical data

RP specimens were collected from the PC biorepository of the Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Centre 1), and the PC biorepository of the Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale of the Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire Québec-Université Laval (Centre 2). Inclusion criteria were the following: initial diagnosis from 1993 until 2015, men with localized PC (pT2-3, pN0-NX, cN0M0), men treated by first-line RP with ART (RP+ART) from both centres, and men treated by first-line RP only (ROnly, without ART) from Centre 2. Only patients treated by RP with ART were extracted from center 1, as that database contains more than 4000 RP specimens and it would be unfeasible to review all patients treated by RP only. Exclusion criteria were the following: use of neoadjuvant therapy, use of adjuvant androgen-deprivation therapy or adjuvant chemotherapy, detectable prostate-specific antigen (PSA) following RP only or RP+ART, and patients who had missing data for any of these criteria. Recorded clinical data included age at diagnosis, date of diagnosis, PSA progression, imaging data, and delay prior to treatments. Ethics board approval was obtained prior to biobanking and data extraction for the present study.

2.4.2 Histopathological review of radical prostatectomy specimens

Since IDC-P is often a focal finding, at least 75% of slides from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks had to be available for analysis (20). All slides were independently reviewed by two pathologists without knowledge of clinical information. They assessed tumour grading, pathological staging, and IDC-P identification. The modified Gleason grading system/Grade Group (GG) grading was used to grade the invasive component, and pathological staging was performed according to the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer's Prostate Staging System (21, 22). IDC-P was diagnosed according to Guo and Epstein's criteria, which includes an intraductal proliferation of solid or dense cribriform patterns; or loose cribriform with markedly enlarged nuclei, marked pleomorphism, frequent mitotic figures and frequent comedonecrosis (Figure 1) (3).

Immunohistochemistry was performed if paraffin-embedded blocks were available and when the intraductal nature of the lesion was uncertain or found with mimicking architecture such as large acinar cribriform patterns. Unwaxed 4- μ m sections were subjected to heat-mediated epitope retrieval, followed by incubation with a cocktail of antibodies directed against p63/34 β E12/p504s and counterstaining with hematoxylin (BenchMark Ultra, Ventana Medical Systems, United States).

Recorded histological data included GG, lymphovascular invasion (LVI), EPE, SVI, PM, and the presence of IDC-P. The GG reclassifies GS according to significant prognostic groups: GG 1=GS 6; GG 2=GS 3+4; GG 3=GS 4+3; GG 4=GS 8; GG 5=GS 9 & 10 (343).

2.4.3 Adjuvant radiation therapy protocols

The same ART approach was used in both academic centers. A dose of 66 Gy in 2-Gy fractions was administered to the tumour bed according to the Radiation Therapy Oncology Group guidelines (350). Margins around the clinical targeting volume were 7-10 mm. Inclusion of pelvic lymph nodes in the treatment volume was left to the discretion of the treating physician.

2.4.4 Patient grouping

Patients were grouped according to the presence of HRF (GG 4-5, EPE, SVI and PM), which were shown to benefit the most from ART (263).

2.4.5 Outcome

The main endpoint was BCR during follow-up, broadly defined as two consecutive PSA test results over 0.2 ng/ml following an undetectable PSA after treatment.

2.4.6 Statistical analysis

Clinical and pathological data were tested with univariate and multivariate analyses with SPSS v23.0. Univariate methods included Fisher's exact test, Pearson's Chi-square test, Welch's T-test, and Mann-Whitney U test. Survival analyses were tested with the Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox regression analysis. Basic SPSS code was used in the analyses.

2.5 Résultats de l'article

2.5.1 Clinical and histopathological baseline characteristics

The general workflow of the study is illustrated in Figure 2. There were 148 patients without any HRF, while 145 patients had ≥ 1 HRF. IDC-P was present in 12.8% of patients without any HRF. In patients with ≥ 1 HRF, 43.8% of RP+ART patients had IDC-P, while 34.4% of RPonly patients had IDC-P. RP+ART patients had shorter follow-up times since ART was offered more frequently in recent years (292, 293, 347, 349, 351), yet not as routinely as salvage radiotherapy. Among patients with ≥ 1 HRF, the RP+ART group had higher GG as well as higher incidences of lymphovascular invasion (LVI), EPE and SVI. Table 1 describes the baseline characteristics sub-stratified according to IDC-P status. IDC-P[+] groups were consistently associated with a higher rates of HRF when compared to their IDC-P[-] counterparts.

2.5.2 Cox regression analysis of all patients

Of the total 293 patients (median follow-up time: 99 months, interquartile range [IQR]: 53-136), 69 men experienced BCR. Results from a Cox regression analysis of BCR including ART, GG, IDC-P, EPE, LVI, SVI, and PM are presented in table 3. All factors except for SVI demonstrated a significant effect. IDC-P was observed to have the strongest negative effect for BCR risk in our model (hazard ratio [HR]=2.39, 95% confidence interval [CI]: 1.44-3.97, $P=0.001$). ART had a protective effect with an HR=0.38 (95% CI: 0.17-0.85, $P=0.018$). We then performed these analyses in patients with IDC-P separately, from patients without IDC-P. General trends persist, but the effect of ART is trends towards a stronger effect in patients with IDC-P compared to patients without IDC-P. Indeed, in patients with IDC-P, ART seems to have the most significant absolute effect on outcome, while margin status has the strongest effect in patients without IDC-P.

2.5.3 BCR-free survival in patients with ≥ 1 HRF

In this subset of patients with HRF, sub-groups were based on IDC-P status and treatments in order to have comparative analysis groups. A BCR-free survival Kaplan-Meier curve with log-rank testing is presented in Figure 3 for men with ≥ 1 HRF. The median follow-

up time in these patients was 67 months (IQR: 31-131). Patients with IDC-P who did not receive ART had the poorest outcome, as 64% experienced BCR at 10 years, while only 29.6% of patients with IDC-P who received ART experience BCR at 10 years. However, log-rank testing did not reach significance ($P=0.158$) in this small subgroup analysis ($n=54$). Noteworthy, IDC-P[+] patients treated by ROnly fared worst, yet they significantly had lower rates of EPE ($P=0.018$) and LVI ($P=0.007$) compared to IDC-P[+] patients treated by RP+ART (table 2).

2.5.4 Impact of IDC-P in patients without any HRF: IDC-P as a stand-alone criterion for ART

Since ART can be offered to patients with PM, pT3 disease, and high-grade localized PC (263), we tested IDC-P's stand-alone impact on BCR in patients without those HRF, who would have never been considered for ART ($n=148$, 19 BCR, median follow-up time of 116 months [IQR: 83-139]). The baseline characteristics of these patients are in Table 3. Figure 4 demonstrates the Kaplan-Meier curve of patients without any HRF. IDC-P[+] patients have a higher risk of BCR (IDC-P[+]=37% versus IDC-P[-]=10% at 10 years, log-rank $P=0.002$). We performed a Cox regression analysis for the prediction of BCR. IDC-P was significantly associated to BCR (HR=3.24, 95% CI: 1.20-8.77, $P=0.021$), while GG was near significance (HR=1.94, 95% CI: 0.99-3.79, $P=0.052$).

We then tested if IDC-P had the same impact as ≥ 1 HRF (263). In patients treated by ROnly, a first group was composed of patients with IDC-P without any HRF, and the second group was composed of patients with ≥ 1 HRF without IDC-P. Both groups of patients had the almost the same rate of BCR at 10 years (36.8% for IDC-P[+] and 36.6% for ≥ 1 HRF, log-rank $P=0.955$, Figure 5).

2.6 Discussion de l'article

IDC-P is a prevalent finding that negatively and independently affects recurrence-free and disease-specific survivals. However, there is a paucity of data concerning treatment response which do not address localized PC (7, 10). In parallel, ART has been observed to improve survival in patients with PC and is a viable option for aggressive and localized disease (17-19, 24). This led us to hypothesize that ART might mitigate the negative effects of IDC-P in men with localized PC. To our knowledge, this is the first study to test the effect of ART for patients with IDC-P. The present study data suggests that against the currently recognized high-grade features, for which ART is often considered, IDC-P confers a stronger negative impact on BCR risk (HR=2.39, 95%CI: 1.44-3.97). Furthermore, receiving ART appears to portend a strong protective effect (HR=0.38, 95%CI: 0.17-0.85). These results are concordant with multiple studies that show a beneficial effect for ART and that also show the detrimental effect of IDC-P on survival (292, 293, 312, 335, 347, 349, 351). Additionally, IDC-P's impact on BCR risk was estimated to be of 2.39 by Murata et al., as well as of 2.98 by Trudel et al in a different cohort (335, 352). These similar trends suggest that our results are on par with previous reports, which nevertheless analyzed IDC-P and ART separately.

The present study data suggest that against the currently recognized high-grade features, for which ART is often considered, IDC-P confers a stronger negative impact on BCR risk (HR=2.39, 95%CI: 1.44-3.97), while ART appears to portend a strong protective effect (HR=0.38, 95%CI: 0.17-0.85). These results are concordant with multiple studies that show a beneficial effect for ART and that also show the detrimental effect of IDC-P on survival (15, 17-20, 24, 25). Additionally, IDC-P's impact on BCR risk was estimated to be of 2.39 by Murata et al., as well as of 2.98 by Trudel et al in a different cohort, on par with our results (20, 26).

In BCR-free survival curves, IDC-P[+] tumours that did not receive ART demonstrated the worst survival, despite having significantly lower rates of LVI and EPE compared to tumours treated by ART. When only analyzing patients with IDC-P and ≥ 1 HRF, the addition of radiation therapy showed a strong tendency towards lower BCR risk, but it did not reach significance (P=0.158). We believe this was due to a lower number of patients in this subgroup analysis (n=54). When grouping patients by their IDC-P status in regression analyses of the whole

cohort, ART's effect was intensified in IDC-P[+] tumors, whilst the relative impact of classical HRF were reduced. The inverse effect is seen in IDC-P[-] tumors, as ART shows a reduced effect while other classical HRF factors such as PM show a stronger effect on BCR risk. This concurs with the current general concept that aggressive PC require early radiotherapy in the clinical course. Since IDC-P has the strongest effect on BCR, patients with this finding might be the most prone to benefit from ART. Actually, many other recent studies also show that IDC-P has a stronger effect on clinical progression than any other factor, including Gleason grade 5 and SVI (27-29). These results highlight the need for the validation of the effect of aggressive treatment, notably, radiation therapy, in the presence of IDC-P.

Our second set of analyses compared the impact of IDC-P against HRF. In the favourable prognostic group for which ART is not recommended (GG 1–3, without EPE, SVI, or PM), IDC-P was associated with a higher BCR risk (log-rank $P=0.002$). We then compared men with IDC-P without any HRF, against men without IDC-P but with ≥ 1 HRF. We observed almost identical BCR-free survival curves between both groups (37% at 10 years for both groups, log-rank $P=0.955$). Together, our results show that IDC-P confers the same risk as ≥ 1 HRF (PM, GG 4-5, SVI, and EPE) in men with localized PC treated by RPonly. This is particularly striking as the group of patients with IDC-P had negative margins, yet their BCR trends were similar to patients with PM, sometimes in addition to other HRF. Again, if this is confirmed in other studies, IDC-P might have an overwhelming impact on disease progression and underlie a particular form of disease extension.

Altogether, these results complement current literature concerning patient selection for ART. This process is focused on balancing ART's reduction of recurrence rates, with its significant side effects (14). Current literature suggests that residual cancer at margins seem to benefit the most from ART (14). In addition, it can also be considered in men with SVI, EPE and GG4-5, as ART seem to improve their recurrence rates (14, 30). However, our results suggest that the relative importance of these factors is confounded by IDC-P status. This is particularly true as these clinicopathological factors are sometimes inadequate to guide treatment in seemingly low-grade PC which progress unexpectedly. Additional factors are needed to distinguish those vulnerable men from truly indolent cancer. IDC-P is an excellent candidate, as it is readily available in any standard laboratory, easy to detect by pathologists,

and present in 13% of our patients with seemingly low-grade GG1 and GG2 PC lacking HRF. Altogether, we strongly believe that IDC-P deserves a more prominent role in treatment algorithms.

Since PC can be treated using very different and evolving modalities, we attempted to mitigate the intrinsic limitations of this retrospective study. We limited our study to a specific set of patients treated by RP (with or without ART) while excluding all men who received other treatments before BCR. Even though RP techniques have varied from 1993 until 2015, progression-related outcomes have not varied between RP approaches (31). Similarly, the technical aspects of ART have remained largely unchanged between centres and throughout time (32). Also, since PSA increases following RP can be unpredictable and prone to many confounders, we limited our cohort to patients who had undetectable PSA following RP. This approach would isolate the effect of postoperative ART. Another limitation was that the number of patients studied in each centre was unbalanced, as it was not feasible to review more than an estimated 1600 eligible patients only treated by RP from center 1. This is why we only extracted patients treated by ART from this much larger cohort. Patients from center 2 were not selected, and recruited prospectively. Moreover, the overall study group, though unbalance, showed comparable results in prevalence of IDC-P and other PC pathological factors. The follow-up time for patients with ART was also shorter, as this treatment was used more extensively in recent years in both centers. However, the second set of analyses of IDC-P as a stand-alone indicator for ART showed consistent results, and did not rely on this subgroup of patients.

2.7 Conclusion de l'article

Our data has demonstrated higher biochemical failure in men with IDC-P who were not treated by ART. Additionally, IDC-P conferred the same level of BCR risk as current HRF of PC, which are often used as indicators for ART. If confirmed in other larger cohorts, current treatment algorithms should be modified to include IDC-P as a key factor leading to ART.

2.8 Remerciements de l'article

Biobanking at the CHUM is affiliated with the Canadian Tissue Repository Network (CTRNet). We thank Dr. Theodorus van der Kwast and Dr. Bernard Têtu for thoughtful histopathological discussions. We thank the CHUM pathology platform for slide processing, the CHUM pathology department for performing ancillary testing, Jacqueline Chung for editing the manuscript, and Véronique Ouellet and Nathalie Delvoe for data extraction from the CHUM tissue biorepository.

This research was supported by startup funds from the Institut du cancer de Montréal, Fonds de recherche Québec-Santé (FRQS) and CRCHUM. DT receives salary support from the FRQS (Clinical Research Scholar, Junior 1) and Prostate Cancer Canada (Movember Rising Star Award). FS holds the University of Montréal Raymond Garneau Endowed Chair in Prostate Cancer Research and is Director of the CHUM prostate biobank. The CRCHUM receives support from the FRQS. VQT was supported by Canadian Cancer Society grant #705394.

2.9 Déclarations de l'article

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE: Ethics committee approval and consent to participate were obtained.

CONSENT FOR PUBLICATION: All authors approved the manuscript for publication.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIAL: Anonymized data will be publically available following acceptance of the manuscript.

COMPETING INTERESTS: There are no competing interests to declare.

FUNDING: This research was supported by startup funds from the Institut du cancer de Montréal, Fonds de recherche Québec-Santé (FRQS) and CRCHUM. DT receives salary support from the FRQS (Clinical Research Scholar, Junior 1) and Prostate Cancer Canada (Movember Rising Star Award). FS holds the University of Montréal Raymond Garneau Endowed Chair in Prostate Cancer Research and is Director of the CHUM prostate biobank. The CRCHUM receives support from the FRQS. VQT was supported by Canadian Cancer Society grant #705394.

AUTHORS' CONTRIBUTION: All authors made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, were been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, and have given final approval of the version to be published. Each author has participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content and has agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

2.10 Tableaux de l'article

Tableau 1 de l'article. Baseline characteristics of patients according to presence of IDC-P.

	Patients with IDC-P (n=73)	Patients without IDC-P (n=220)	<i>P</i>*
Adjuvant radiotherapy	21 (29%)	27 (12%)	0.002
Mean age at diagnosis (S.D.)	62.1 (6.8)	62.0 (6.8)	0.852
Grade group			
1	16 (22%)	113 (51%)	<0.001
2	26 (36%)	82 (37%)	
3	21 (29%)	19 (9%)	
4	2 (3%)	1 (1%)	
5	8 (11%)	5 (2%)	
Lymphovascular invasion	19 (26%)	17 (8%)	<0.001
Extraprostatic extension	42 (58%)	66 (30%)	<0.001
Seminal vesicle invasion	15 (21%)	14 (6%)	0.001
Positive margins	29 (40%)	51 (23%)	0.010
Mean # of high-risk features (S.D.)	1.32 (1.1)	0.6 (0.9)	<0.001
Median follow-up (months) (I.Q.R.)	61 (29-101)	112 (70-140)	<0.001
Centre			
1	19 (26%)	20 (9%)	<0.001
2	54 (74%)	200 (91%)	

*Welch's test for means, Fisher's exact test for 2x2 tests, Pearson's chi-square for categorical variables with more than 2 categories, Mann-Whitney u for medians.

High-risk features: Grade groups 4-5, Seminal vesicle invasion, positive margins, extraprostatic extension.

S.D.: Standard deviation.

I.Q.R.: Interquartile range.

Tableau 2 de l'article. Comparative baseline characteristics of patients, stratified according to presence of high-risk features, treatments and IDC-P status.

	At least one high risk feature (n=145)					No high-risk feature (n=148)		
	RP + ART, IDC-P[+] (n=21)	RP + ART, IDC-P[-] (n=27)	RP only, IDC-P[+] (n=33)	RP only, IDC-P[-] (n=64)	<i>P</i> *	RP only, IDC-P[+] (n=19)	RP only, IDC-P[-] (n=129)	<i>P</i> *
Mean age at diagnosis (S.D.)	60.9 (5.8)	62.1 (5.7)	62.3 (6.5)	61.7 (6.0)	0.848	63.3 (8.1)	62.1 (7.4)	0.554
Grade Group								
1	0 (0%)	2 (7%)	8 (24%)	26 (41%)	<0.001	8 (42%)	85 (66%)	0.134
2	7 (33%)	15 (56%)	10 (30%)	31 (48%)		9 (47%)	36 (28%)	
3	8 (38%)	7 (26%)	11 (33%)	4 (6%)		2 (11%)	8 (6%)	
4	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)		0	0	
5	5 (24%)	3 (11%)	3 (9%)	2 (3%)		0	0	
Lymphovascular invasion	12 (57%)	9 (33%)	6 (18%)	7 (11%)	<0.001	1 (5%)	1 (1%)	0.241
Extraprostatic extension	20 (95%)	23 (85%)	22 (67%)	43 (67%)	0.026	0	0	-
Seminal vesicle invasion	9 (43%)	7 (26%)	6 (18%)	7 (11%)	0.013	0	0	-
Positive margins	12 (57%)	16 (59%)	17 (52%)	35 (56%)	0.942	0	0	-
Mean # ART high-risk features (S.D.)	2.2 (1.0)	1.8 (0.8)	1.5 (0.7)	1.4 (0.6)	<0.001	0	0	-
Median follow-up (months) (I.Q.R.)	49 (30-67)	44 (23-65)	61 (24-123)	108 (56-153)	<0.001	89 (61-116)	118 (84-139)	0.685
Centre								
1	19 (91%)	20 (74%)	0	0	<0.001	0	0	-
2	2 (9%)	7 (26%)	33 (100%)	64 (100%)		19	129	

High-risk features: Grade groups 4-5, Seminal vesicle invasion, positive margins, extraprostatic extension.

ART: adjuvant radiotherapy.

IDC-P: intraductal carcinoma of the prostate.

RP: radical prostatectomy.

S.D.: standard deviation.

I.Q.R.: Interquartile range.

*Welch's test for means, Fisher's exact test for 2x2 tests, Pearson's chi-square for categorical variables with more than 2 categories, Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis for medians.

Tableau 3 de l'article. Cox regression analysis for the prediction of BCR in all patients from two academic centres

	Whole cohort (n=293, 69 BCR)		Patients with IDC-P (n=73, 30 BCR)		Patients without IDC-P (n=220, 39 BCR)	
	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i>
Intraductal carcinoma of prostate	2.39 (1.44-3.97)	0.001	N/A	N/A	N/A	N/A
Adjuvant radiation therapy	0.38 (0.17-0.85)	0.018	0.31 (0.10-0.95)	0.040	0.56 (0.18-1.77)	0.324
Gleason score	1.28 (1.00-1.62)	0.046	1.37 (0.97-1.93)	0.076	1.14 (0.80-1.62)	0.471
Extraprostatic extension	1.84 (1.07-3.15)	0.027	1.53 (0.69-3.41)	0.300	1.99 (0.94-4.19)	0.072
Positive margins	2.12 (1.28-3.50)	0.003	1.71 (0.79-3.70)	0.172	2.48 (1.26-4.89)	0.008
Seminal vesicle invasion	1.35 (0.67-2.69)	0.400	1.16 (0.46-2.91)	0.748	1.69 (0.58-4.92)	0.337

IDC-P: Intraductal carcinoma of the prostate

CI: Confidence interval.

2.11 Figures de l'article

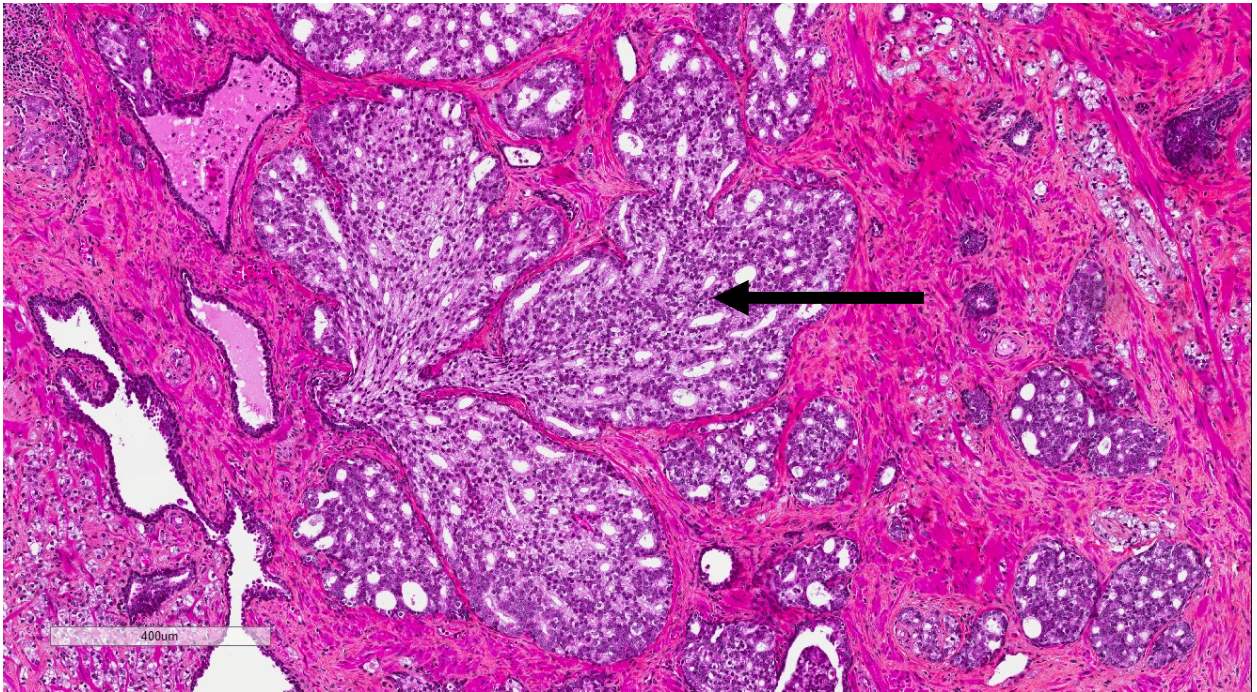


Figure 1. Routine hematoxylin and eosin (200X) of intraductal carcinoma of the prostate. Shown is the defining dense cribriform proliferation in a dilated duct/acinus with preservation of basal cells (arrow).

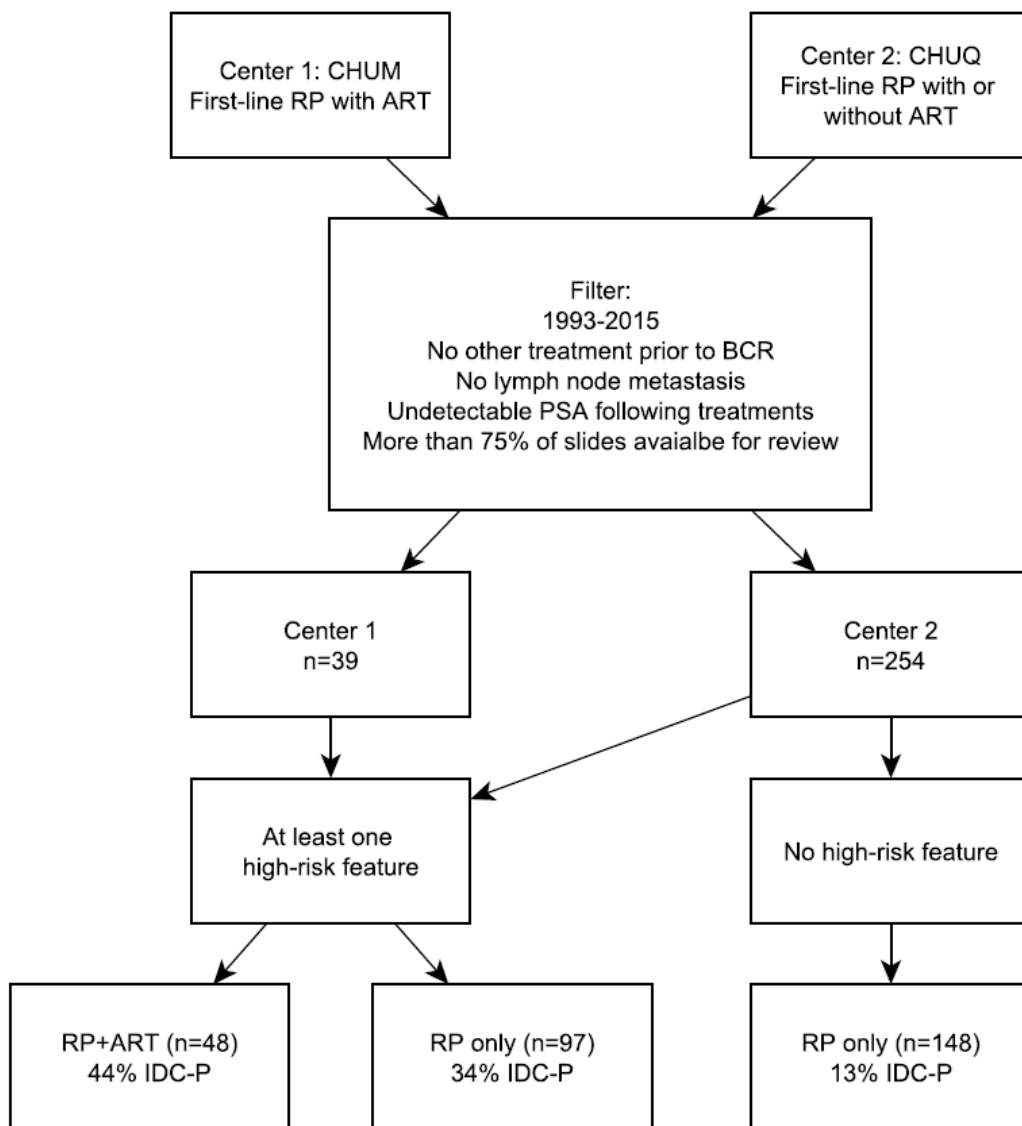


Figure 2. Study workflow. For the main study purpose, patients were mainly separated according to the presence of high-risk features (Grade groups 4-5, seminal vesicle invasion, extraprostatic extension, positive margins). Abbreviations: CHUM: Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Centre 1); CHUQ: Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval (Centre 2); RP: radical prostatectomy; IDC-P: intraductal carcinoma of prostate.

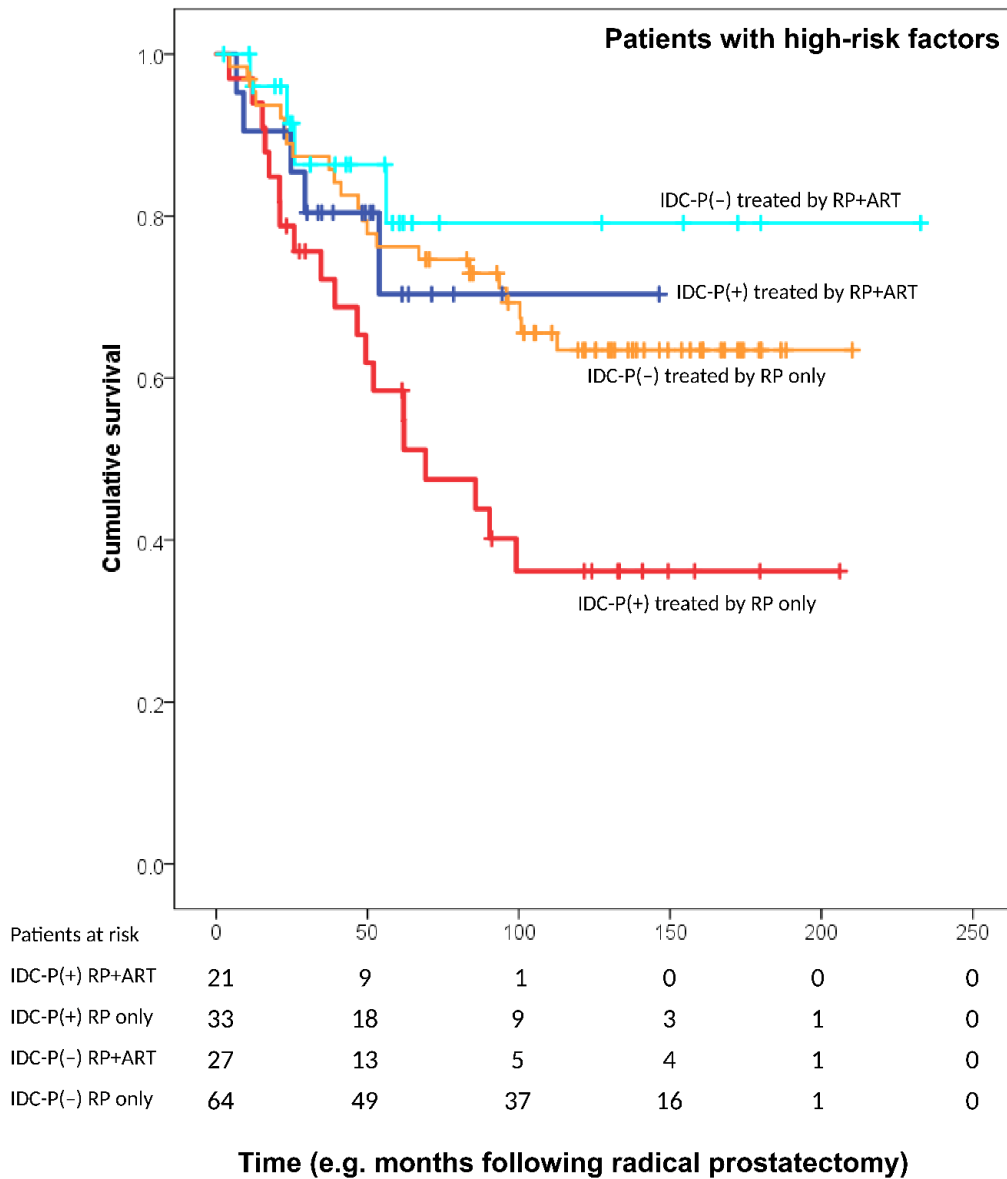


Figure 3. Kaplan-Meier curve of BCR-free survival following radical prostatectomy in patients with at least one high-risk feature, according to IDC-P and treatment status.

Patients treated by ROnly and who had IDC-P were the outlying group with poor outcome. Log-rank testing $P=0.023$. When comparing IDC-P patients only (red and blue curves), mean survival of RP+ART patients was 112 months (95% CI: 85–138, median not yet reach), and median survival of ROnly patients was 69 months (95% CI: 28–111), with log-rank testing $P=0.158$. Abbreviations: IDC-P: intraductal carcinoma of prostate. RP: radical prostatectomy. ART: adjuvant radiotherapy. HRF: High-risk features (GG4-5, seminal vesicle invasion, positive margins, extraprostatic extension).

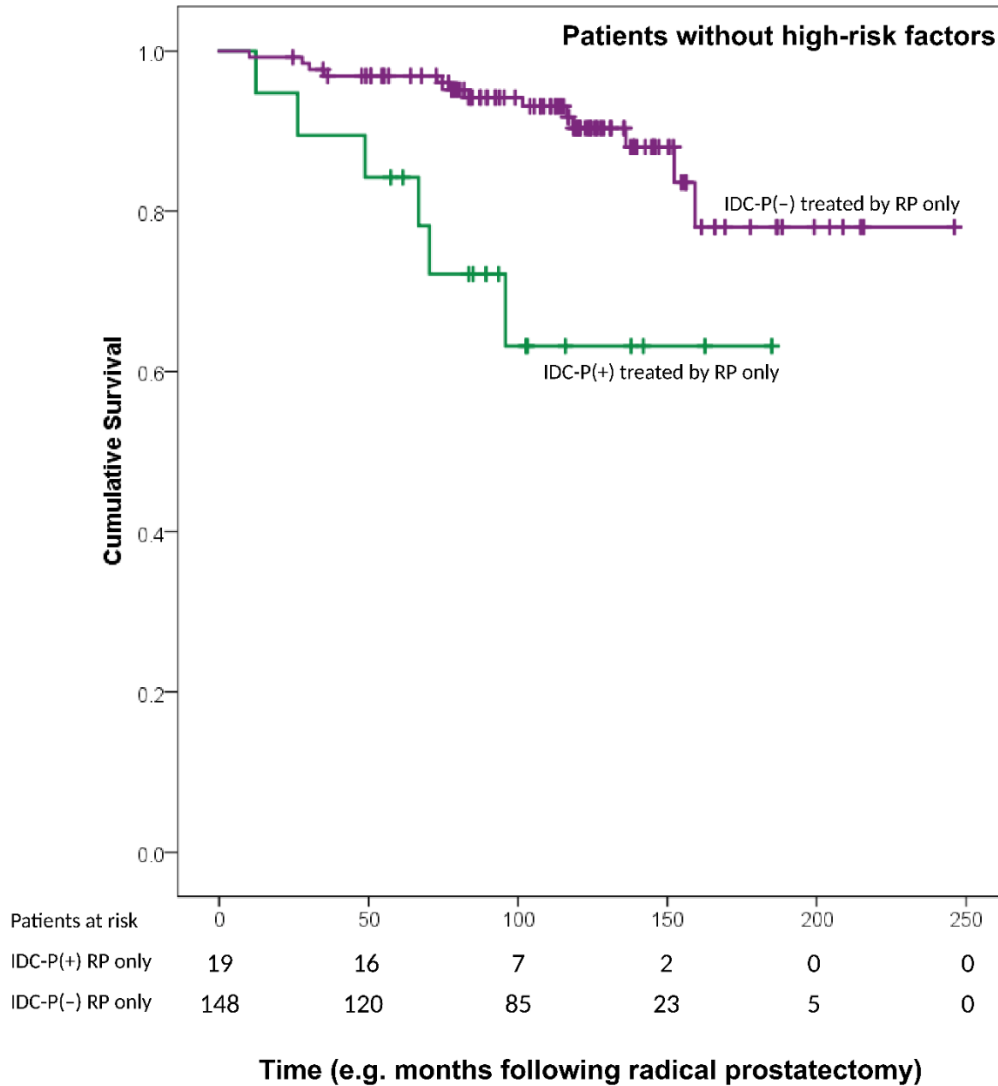


Figure 4. Kaplan-Meier curve of BCR-free survival following radical prostatectomy of patients without any high-risk features. Mean survival of IDC-P[+] patients was 138 months (95% CI:108-169, median survival not yet reached), and mean survival of IDC-P[-] patients was 218 months (95% CI:202-234, median survival not yet reached). Log-rank testing $P < 0.002$. Abbreviations: IDC-P: intraductal carcinoma of the prostate. RP: radical prostatectomy. ART: adjuvant radiotherapy. High-risk features: Grade groups 4-5, seminal vesicle invasion, positive margins, extraprostatic extension.

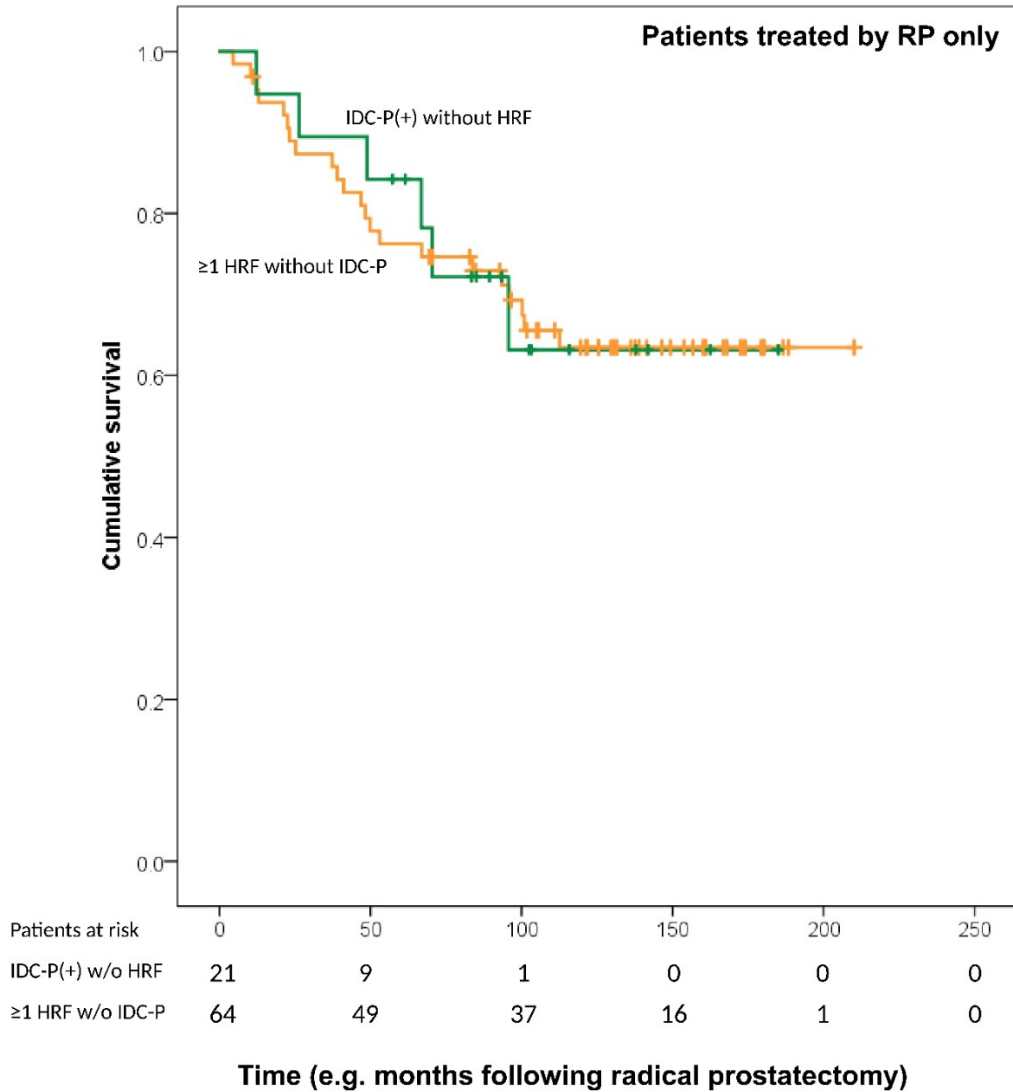


Figure 5. Kaplan-Meier curve of BCR-free survival following radical prostatectomy, comparing the effect of IDC-P (without any high-risk features) against patients with at least one high-risk feature (without IDC-P). Mean survival of ≥ 1 HRF patients was 152 months (95% CI: 133–172, median survival not yet reached), and mean survival of IDC-P[+] patients was 138 months (95% CI: 107–169, median survival not yet reached). Log-rank testing $P=0.955$. Abbreviations: IDC-P: intraductal carcinoma of prostate. RP: radical prostatectomy. ART: adjuvant radiotherapy. HRF: High-risk features (Grade groups 4-5, seminal vesicle invasion, positive margins, extraprostatic extension).

3. Discussion générale

3.1 Approche scientifique de l'étude et la motivation clinique

Nous avons publié un article en 2018 portant sur la présence d'IDC-P au sein de récurrences locales, régionales (ganglionnaires) et métastatiques à la suite d'une PR pour un CaP localisé (article en annexe) (326). Dans ce projet, nous avons analysé un sous-groupe de patients avec IDC-P, ayant subi une progression métastatique. En stratifiant selon le type de traitement reçu, nous avons observé que la radiothérapie postopératoire avait un effet significatif sur la survie spécifique au cancer chez ces patients atteints d'IDC-P, menant à une réduction de 29% de risque de mortalité. C'est sur cette base que nous avons structuré mon projet de maîtrise.

Par contre, les études de réponse au traitement présentées dans l'introduction, incluant celle annexée au mémoire, étaient vulnérables aux limitations intrinsèques des études rétrospectives, spécifiquement la difficulté de contrôler les multiples facteurs confondants durant le suivi. Comme suggéré dans la section 1.1.6, les cliniciens ont plusieurs traitements disponibles. Il est difficile de définir rétrospectivement l'effet d'un traitement sans être biaisés par les traitements concomitants. Afin de réduire l'impact de ces facteurs confondants dans notre étude rétrospective, nous avons été très restrictifs avec les critères d'inclusion. Nous avons ciblé les patients ayant subi une PR, avec ou sans RTAJD, et nous les avons analysés jusqu'à la BCR, notre issue primaire. Étant donné que la RTAJD s'effectue sur la base de la nécessité clinique et les indications, elle est moins vulnérable aux variations de l'intervalle de temps avant le traitement postopératoire. De plus, les patients ayant reçu un autre type de traitement avant l'issue primaire ont été exclus de l'étude afin de bien isoler l'effet de la radiothérapie postopératoire.

Nous avons aussi profité des changements des algorithmes de traitements aux travers des années. La publication des résultats des essais randomisés cliniques portant sur la RTAJD a mené à une plus grande administration de radiothérapie postopératoire dans les dernières années (263, 293, 294, 349). Nous avons donc les patients avec des facteurs de haut risque (FHR) qui auraient pu bénéficier de la RTAJD dans le passé (sans en recevoir), puis des patients avec des FHR qui ont pu en bénéficier plus récemment.

On rappelle que la RTAJD a été démontrée avantageuse pour les marges positives (294), qui s'avèrent être souvent le facteur le plus important dans la décision menant à l'utilisation de la radiothérapie post-opératoire. D'autres études proposent aussi que les hommes avec un CaP et des FHR peuvent aussi bénéficier de la RTAJD : score de Gleason 8-10 (GG 4-5), l'EVS, l'EPE et les métastases ganglionnaires régionales (263, 353). Notre hypothèse était que l'IDC-P pourrait faire partie de ce groupe select d'indications pour la RTAJD.

Afin de tester ces hypothèses, des patients traités par PR avec ou sans RTAJD ont été sélectionnés à partir de deux biobanques, et nous avons révisé tout le matériel pathologique disponible afin de détecter l'IDC-P et d'adapter les rapports de pathologie aux standards actuels de la classification de l'AJCC et du score de Gleason modifié. Les patients étaient regroupés selon la présence de FHR (GG 4-5, EVS, EPS et marges positives) afin d'avoir un groupe comparatif pour les patients ayant reçu de la RTAJD plus récemment sur la base de ces indications.

3.2 Impact de la RTAJD et de l'IDC-P sur la population d'étude entière

Globalement, notre cohorte présente les corrélations usuelles de l'IDC-P avec les facteurs de mauvais pronostic du CaP et des impacts comparables sur la BCR comparativement aux autres études. Chez les patients avec au moins un FHR, les patients avec IDC-P ont de plus hauts taux de LVI, d'EPE, de GG 5 et d'EVS, tel qu'attendu dans la littérature (voir section 1.2.3). Les patients avec ≥ 1 FHR dans notre étude démontraient 37,2% d'IDC-P, comparables à une étude portant sur l'IDC-P effectuée dans une population consécutive de patients avec des FHR, dans laquelle le taux d'IDC-P était de 36,2% (342). De plus, une régression de Cox qui inclut le statut IDC-P, l'utilisation de la RTAJD, l'EPE, l'EVS, le GG et les marges positives, démontre que l'IDC-P a un HR de 2,39 (95%CI : 1,44-3,97), l'impact le plus important de tous les facteurs intégrés au modèle (tableau 2). Cette valeur a aussi été évaluée à 2,39 dans une étude de Murata et al. (352), et à 2,98 par Trudel et al. (335). De plus, la RTAJD diminue le risque de BCR de 42,0% dans notre population, comparativement à la réduction de 44,2% du risque de BCR démontré dans le seul essai randomisé clinique d'envergure qui a utilisé ce type de récurrence comme issue primaire (292).

3.3 Impact de la radiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'IDC-P

Nous avons ensuite ciblé les patients avec ≥ 1 FHR, afin de tester l'effet de la RTAJD dans une population chez laquelle son utilisation aurait pu être considérée. Une analyse de la survie sans BCR stratifiée selon la présence d'IDC-P et l'utilisation de la RTAJD suggère une diminution de la survie sans BCR pour les patients IDC-P[+] n'ayant pas reçu de RTAJD (log-rank $P=0.023$, figure 3). Chez les patients IDC-P[+] ayant reçu de la RTAJD, 29,6% des hommes ont subi une BCR à 10 ans, comparativement à 63,8% des hommes sans RTAJD (log-rank $P=0.158$). Étant donné la diminution importante du risque de BCR, l'absence de signification statistique est très probablement due à la petite population. Par contre, on note que les patients IDC-P[+] ayant reçu la RTAJD avaient de plus hauts taux d'EPE ($P=0.018$) et d'envahissement lymphovasculaire ($P=0.007$), malgré leurs meilleures survies. De plus, les deux groupes avaient des taux similaires de marges positives, à 57% et 52%. Ceci suggère que la RTAJD aurait très probablement eu un effet positif chez les hommes atteints d'IDC-P, mais qui nécessiterait des études de validation.

Nous avons ensuite isolé les patients avec IDC-P, dans une régression de Cox qui inclut la RTAJD, le score de Gleason, l'EPE, les PM et l'EVS (tableau 3). L'effet de la radiothérapie était plus important et significatif chez les patients avec IDC-P (diminution du risque de BCR de 69%, $P=0.040$), comparativement à une analyse similaire réservée aux patients sans IDC-P (44%, $P=0.324$). Par contre, on note en contrepartie que l'effet relatif des marges positives est atténué chez les patients avec IDC-P (tableau 3). Il est très probable qu'il y ait un effet confondant entre la RTAJD, les PM et l'IDC-P. Bien qu'il soit difficile de départager l'impact absolu de chaque facteur, nos résultats suggèrent ultimement que la RTAJD agit positivement chez les patients avec IDC-P. Des études supplémentaires, notamment chez des patients IDC-P[+] sans PM, pourraient ultimement explorer l'impact spécifique de l'IDC-P.

3.4 Impact de l'IDC-P chez les cancers peu agressifs

À ce sujet, nous avons ensuite vérifié l'impact de l'IDC-P dans une population à faible risque, chez laquelle la RTAJD n'aurait jamais été considérée. Ceci nous permettrait d'observer

l'effet isolé de l'IDC-P sans autres FHR confondants dont les PM, et de nous questionner sur l'administration potentielle de RTAJD à cette population. Nous avons donc analysé les patients sans aucun FHR (pT2, GG 1-3, marges négatives) (n=148, 19 BCR), où 12,8% étaient atteints d'IDC-P. Dans cette population théoriquement de bas risque, on remarque que les hommes sans IDC-P ont une évolution indolente avec un risque de 9,6% de BCR à 10 ans, tandis que les hommes avec IDC-P montrent plutôt 36,8% de BCR (log-rank $P=0.002$). Ces données sont compatibles avec l'ensemble des études de pronostic évoquées à la section 1.2.4, bien que très peu d'études se concentrent sur l'IDC-P en CaP de bas risque (303, 305, 317).

L'utilité de reconnaître l'IDC-P dans cette population est particulièrement importante, car ce sont ces patients qui sont à risque de progresser agressivement de façon inattendue. Des algorithmes de traitement qui ne tiennent pas compte de sa présence pourraient sous-estimer l'importance du CaP accompagné d'IDC-P, et en même temps surestimer l'importance du CaP sans IDC-P. Huit hommes atteints d'IDC-P étaient retrouvés au sein de CaP de GG 1. Si l'importance de l'IDC-P était négligée, il est fort probable qu'une progression précoce n'aurait pas été suspectée et des délais de traitements auraient pu être envisageables. La radiothérapie pourrait être envisageable dans cette population, bien qu'il faille considérer les effets secondaires associés dans des études additionnelles.

3.5 Comparaison de l'impact d'IDC-P contre l'impact des autres indications de radiothérapie adjuvante

Finalement, nous avons comparé la différence de survie sans BCR entre les patients avec IDC-P sans FHR (IDC-P[+]/0=FHR), et les patients avec un FHR sans IDC-P (IDC-P[-]/ ≥ 1 FHR). Pour uniformiser les traitements, nous avons seulement évalué les patients traités par PR sans RTAJD. À 10 ans, IDC-P[+]/0=FHR présente une survie sans récurrence de 63,4%, tandis que c'est 63,2% chez les IDC-P[-]/ ≥ 1 FHR. Ces valeurs sont presque identiques et mettent en valeur l'impact de l'IDC-P en tant que potentiel FHR. La moyenne de FHR dans le groupe IDC-P[-]/ ≥ 1 FHR était de 1,4 (déviation standard de 0,6), avec 56% des patients démontrant des marges positives. Nos résultats montrent que l'IDC-P serait minimalement au même niveau d'importance que ces critères de haut risque souvent considérée pour la RTAJD.

La question centrale à l'administration de la RTAJD est de balancer ses avantages contre ses désavantages. Plusieurs études observent l'effet positif de ce traitement pour la survie, mais il faut que le CaP soit assez agressif pour que cet avantage soit premièrement ressenti par le patient avant qu'il ne meure d'une autre cause, et que deuxièmement ce soit assez important afin de justifier les effets secondaires. Le processus de sélection des patients est donc primordial. De plus, plusieurs études montrent que l'agressivité du CaP est positivement corrélée avec l'avantage de la RTAJD (294). Tel que mentionné les hommes avec un CaP à marges positives étaient les plus prédisposés aux bénéfices de la radiothérapie en période postopératoire (294). C'est pourquoi les marges chirurgicales positives sont devenues une indication de facto pour la RTAJD. De plus, une étude rétrospective de plus de 1000 patients a démontré que l'amélioration de la survie globale, associée au RTAJD, était seulement identifiable lorsque les patients étaient atteints d'au moins 2 de ces facteurs : métastase ganglionnaire régionale, EVS, EPE et un score de Gleason de 8-10 (GG 4-5) (353). Notre dernière analyse montre que l'IDC-P a un effet égal ou plus fort sur la BCR tant chez les CaP de bas grade que les CaP de haut grade. De plus, les hommes atteints d'IDC-P montrent une réponse modifiée, indépendante et plus avantageuse comparativement aux hommes sans IDC-P. Il satisfait ainsi à plusieurs exigences afin de faire partie de ce groupe d'indications suggestives pour la radiothérapie postopératoire.

3.6 Limitations de l'étude

Nos trouvailles étaient susceptibles aux limitations intrinsèques aux études rétrospectives, étant donné que le CaP peut être traité par différentes modalités qui sont en constante évolution. Nous avons ciblé les patients traités par RP avec ou sans RTAJD, en excluant toutes les autres formes de traitements avant la BCR. Même si les techniques chirurgicales ont évolué dans le temps, les taux de récurrences sont similaires, peu importe la technique (354). Le même argument est posé en ce qui concerne la radiothérapie adjuvante, qui a peu changé d'un point de vue technique (355).

Une autre limitation était que la distribution des provenances des patients était inégale dans chaque groupe. La plupart des patients traités par RTAJD proviennent du centre 1, tandis que tous les patients n'ayant pas reçu de RTAJD proviennent du centre 2. Malgré cette inégalité, nous avons quand même pu démontrer que la population globale de l'étude présentait les mêmes

associations et tendances décrites dans la littérature entre l'IDC-P et les autres facteurs de mauvais pronostic (voir sections 1.2.3 et 1.2.4). De plus, l'ordre de magnitude des effets sur la BCR dans les analyses multivariées était semblable aux études antérieures.

Les patients traités par RTAJD proviennent d'une cohorte plus récente, étant donné que ce traitement est davantage utilisé à la suite des publications des essais randomisés cliniques qui démontrent ses avantages. Nos résultats peuvent donc être biaisés par une sélection temporellement débalancée. Par contre, ce problème affecte seulement les analyses effectuées chez les patients avec ≥ 1 FHR. Les résultats de nos analyses portant sur la comparaison de l'IDC-P contre les FHR actuels ont été effectués sur une cohorte du centre 2, tous recrutés sur la même période temporelle. Les résultats étaient quand même significatifs pour ces analyses.

La dernière limitation majeure de l'étude était intrinsèque à l'approche de l'étude. En effet, toutes les études antérieures qui ont mené aux indications actuelles n'ont jamais tenu compte de la présence de l'IDC-P. Il est très probable qu'une partie de la sévérité associée aux FHR actuels, de même qu'une partie du bénéfice de la RTAJD, soit en partie expliquée par la présence d'IDC-P. Notre comparaison n'est donc pas entièrement corrélable avec ces articles qui ont négligé l'IDC-P. Si possible, ce serait intéressant de réviser les spécimens de ces études afin de mieux encadrer l'effet véritable de l'IDC-P dans la réponse au traitement.

3.7 Perspectives de l'étude

En perspective, il serait primordial de situer le rôle clinique de l'IDC-P. Nos résultats soulignent la nécessité de considérer sa présence dans le processus de sélection de patients pour la RTAJD chez le CaP localisé. D'autres études suggèrent que les algorithmes de traitements pour le CaP métastatiques doivent eux aussi changer en présence d'IDC-P (325, 326, 337, 356). Bien que nous croyions que les preuves soient relativement convaincantes, surtout pris dans le contexte des multiples études présentées dans la revue de la littérature, il faudra quand même une validation dans des cohortes prospectives, voire même intégré à un essai clinique randomisé portant sur la radiothérapie postopératoire chez les patients avec IDC-P.

Encore d'un point de vue clinique, on peut se questionner si on doit continuer à rapporter l'IDC-P comme une observation isolée sur le rapport de pathologie. Une approche envisageable

pour promouvoir son importance serait de soit bonifier le score Gleason, ou soit de l'intégrer à la stadification. Son intégration au score de Gleason serait par contre difficile, car c'est un système quantitatif : le patron primaire est le patron majoritaire, et le patron secondaire est le patron minoritaire. En effet, la quantité d'IDC-P n'a jamais été corrélée au pronostic. Au contraire, certaines études ont même démontré que de très petites quantités d'IDC-P ont un effet important sur le pronostic (326, 335). Autrement, on peut toujours l'intégrer au stade TNM, car nos résultats démontrent que l'IDC-P a un effet pronostic plus important que l'EPE (T3a) et l'EVS (T3b). Ce serait par contre inhabituel de mettre une variante morphologique en tant qu'élément de stadification. On peut en contrepartie considérer l'IDC-P comme une forme de prolifération, similairement à l'envahissement vasculaire et l'envahissement périnerveux. Vu ainsi, l'IDC-P pourrait bien être conceptuellement intégré dans la stadification TNM. En somme, peu importe son incorporation dans les modèles pronostics, il faudra effectuer des études comparatives et démontrer l'avantage clinique de ces remaniements organisationnels.

En parlant de la possibilité de l'IDC-P comme une forme de prolifération, plusieurs études moléculaires suggèrent que son identification par le pathologiste représente une visualisation du carcinome acinaire envahissant adjacent au sein de canaux et d'acini dilatés (319, 321). Il faudrait donc explorer les changements moléculaires ayant permis au CaP de s'infiltrer dans les canaux afin de possiblement comprendre davantage sur les voies moléculaires qui sous-tendent la dissémination du CaP. En plus de possiblement mener à de nouvelles cibles moléculaires, plusieurs études suggèrent que les métastases sont plus similaires en termes d'altérations génomiques de l'IDC-P que de l'adénocarcinome acinaire usuel. En sachant que l'IDC-P présente une prédisposition à la résistance à la castration, une thérapie ciblée contre des altérations moléculaires d'IDC-P pourrait en effet s'incorporer aux traitements actuels. De plus, advenant une confirmation de nos résultats, il serait intéressant de comprendre l'effet plus avantageux de la RTAJD pour les hommes atteints l'IDC-P. Il se peut qu'une forme de prolifération insidieuse outre les limites de la prostate lui soit associée, rendant la RTAJD particulièrement apte à attraper le cancer résiduel non-détectable. L'IDC-P pourrait en effet expliquer partiellement les cas de CaP de bas-grade confiné à la prostate qui progresseraient à la récurrence locale (326).

4. Conclusion

Nos résultats démontrent un plus grand risque de BCR chez les hommes atteints d'IDC-P qui n'ont pas été traités par la RTAJD. De plus, l'IDC-P démontre au moins le même risque de BCR que les marges positives, l'EPE, l'EVS et le GG 4-5, souvent utilisés comme indications de RTAJD. Si les résultats sont confirmés dans une plus grande cohorte de patients exclusivement IDC-P, nos résultats complèteront le processus actuel de sélection des patients pour la RTAJD. On rappelle que la détection de l'IDC-P est gratuite, accessible dans tous les laboratoires médicaux et facile à détecter par un pathologiste avec les outils diagnostiques de base. J'espère que les travaux présentés dans ce mémoire pourront conscientiser les équipes médicales aux enjeux de l'IDC-P, afin de possiblement améliorer le bien-être de nos patients.

5. Bibliographie

1. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer : Statistiques canadiennes sur le cancer 2018. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2018. Sur Internet : cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2018-FR (consulté le 12 février 2019). Juin 2018. ISSN 0835-2976.
2. Croswell JM, Kramer BS, Crawford ED. Screening for prostate cancer with PSA testing: current status and future directions. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(6):452-60, 63.
3. Gulati R, Mariotto AB, Chen S, Gore JL, Etzioni R. Long-term projections of the harm-benefit trade-off in prostate cancer screening are more favorable than previous short-term estimates. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1412-7.
4. Herget KA, Patel DP, Hanson HA, Sweeney C, Lowrance WT. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med*. 2016;5(1):136-41.
5. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):dju048.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
7. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):120-34.
8. Prostate Cancer Screening (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD)2002.
9. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 5:S3-S10.
10. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *BMJ*. 2010;341:c4521.
11. Carter BS, Carter HB, Isaacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *The Prostate*. 1990;16(3):187-97.
12. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):461-75.
13. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(23):1767-76.
14. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 1996;30(2):138-44.
15. Draper HH, Agarwal S, Nelson DE, Wee JJ, Ghoshal AK, Farber E. Effects of peroxidative stress and age on the concentration of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat DNA. *Lipids*. 1995;30(10):959-61.
16. He P, Yasumoto K. Dietary butylated hydroxytoluene counteracts with paraquat to reduce the rate of hepatic DNA single strand breaks in senescence-accelerated mice. *Mech Ageing Dev*. 1994;76(1):43-8.

17. Warner HR. Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Radic Biol Med.* 1994;17(3):249-58.
18. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 1996;273(5271):59-63.
19. Malins DC, Polissar NL, Gunselman SJ. Infrared spectral models demonstrate that exposure to environmental chemicals leads to new forms of DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(8):3611-5.
20. Olinski R, Zastawny TH, Foksinski M, Barecki A, Dizdaroglu M. DNA base modifications and antioxidant enzyme activities in human benign prostatic hyperplasia. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(4):807-13.
21. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(9):652-61.
22. Wynder EL, Stellman SD, Lumey LH, Winters B, Cohen LA. Re: prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(17):1329-31.
23. Cotter MP, Gern RW, Ho GY, Chang RY, Burk RD. Role of family history and ethnicity on the mode and age of prostate cancer presentation. *The Prostate.* 2002;50(4):216-21.
24. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(5):388-95.
25. Mahal BA, Aizer AA, Ziehr DR, Hyatt AS, Choueiri TK, Hu JC, et al. Racial disparities in prostate cancer-specific mortality in men with low-risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12(5):e189-95.
26. Mahal BA, Chen YW, Muralidhar V, Mahal AR, Choueiri TK, Hoffman KE, et al. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1098-104.
27. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin.* 1997;47(3):134-49.
28. Trinh QD, Schmitges J, Sun M, Sukumar S, Sammon J, Shariat SF, et al. Improvement of racial disparities with respect to the utilization of minimally invasive radical prostatectomy in the United States. *Cancer.* 2012;118(7):1894-900.
29. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* 1991;63(6):963-6.
30. Stellman SD, Wang QS. Cancer mortality in Chinese immigrants to New York City. Comparison with Chinese in Tianjin and with United States-born whites. *Cancer.* 1994;73(4):1270-5.
31. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol.* 1991;20(1):76-81.
32. Asbell SO, Raimane KC, Montesano AT, Zeitzer KL, Asbell MD, Vijayakumar S. Prostate-specific antigen and androgens in African-American and white normal subjects and prostate cancer patients. *J Natl Med Assoc.* 2000;92(9):445-9.

33. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*. 1992;339(8798):887-9.
34. Winters SJ, Brufsky A, Weissfeld J, Trump DL, Dyky MA, Hadeed V. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and body composition in young adult African American and Caucasian men. *Metabolism*. 2001;50(10):1242-7.
35. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, Stanczyk FZ, John EM, Gallagher RP, et al. Lifestyle determinants of 5alpha-reductase metabolites in older African-American, white, and Asian-American men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(5):533-8.
36. Beilin J, Ball EM, Favalaro JM, Zajac JD. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol*. 2000;25(1):85-96.
37. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res*. 1994;22(15):3181-6.
38. Kazemi-Esfarjani P, Trifiro MA, Pinsky L. Evidence for a repressive function of the long polyglutamine tract in the human androgen receptor: possible pathogenetic relevance for the (CAG)_n-expanded neuronopathies. *Hum Mol Genet*. 1995;4(4):523-7.
39. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(7):3320-3.
40. Bennett CL, Price DK, Kim S, Liu D, Jovanovic BD, Nathan D, et al. Racial variation in CAG repeat lengths within the androgen receptor gene among prostate cancer patients of lower socioeconomic status. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3599-604.
41. Amann JM, Nip J, Strom DK, Lutterbach B, Harada H, Lenny N, et al. ETO, a target of t(8;21) in acute leukemia, makes distinct contacts with multiple histone deacetylases and binds mSin3A through its oligomerization domain. *Mol Cell Biol*. 2001;21(19):6470-83.
42. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, et al. Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet*. 2011;43(6):570-3.
43. Barnabas N, Xu L, Savera A, Hou Z, Barrack ER. Chromosome 8 markers of metastatic prostate cancer in African American men: gain of the MIR151 gene and loss of the NKX3-1 gene. *The Prostate*. 2011;71(8):857-71.
44. Goh LK, Liem N, Vijayaraghavan A, Chen G, Lim PL, Tay KJ, et al. Diagnostic and prognostic utility of a DNA hypermethylated gene signature in prostate cancer. *PLoS One*. 2014;9(3):e91666.
45. Kwabi-Addo B, Wang S, Chung W, Jelinek J, Patierno SR, Wang BD, et al. Identification of differentially methylated genes in normal prostate tissues from African American and Caucasian men. *Clin Cancer Res*. 2010;16(14):3539-47.
46. Glover FE, Jr., Coffey DS, Douglas LL, Russell H, Cadigan M, Tulloch T, et al. Familial study of prostate cancer in Jamaica. *Urology*. 1998;52(3):441-3.
47. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, Perret C. Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. *The Prostate*. 1991;19(1):43-52.
48. Bevan S, Edwards SM, Ardern Jones A, Dowe A, Southgate C, Dearnaley D, et al. Germline mutations in fumarate hydratase (FH) do not predispose to prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6(1):12-4.

49. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *European journal of cancer*. 1999;35(2):272-7.
50. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, Chiu BC, Lynch CF, Cohen MB, et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(1):53-60.
51. Cussenot O, Valeri A, Berthon P, Fournier G, Mangin P. Hereditary prostate cancer and other genetic predispositions to prostate cancer. *Urol Int*. 1998;60 Suppl 2:30-4; discussion 5.
52. Damber L, Gronberg H, Damber JE. Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation-wide register cohort study in Sweden. *Int J Cancer*. 1998;78(3):293-7.
53. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. *The Prostate*. 1990;17(3):189-206.
54. Kalish LA, McDougal WS, McKinlay JB. Family history and the risk of prostate cancer. *Urology*. 2000;56(5):803-6.
55. Klein EA, Kupelian PA, Witte JS. Does a family history of prostate cancer result in more aggressive disease? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998;1(6):297-300.
56. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1996;144(11):1041-7.
57. Lightfoot N, Kreigr N, Sass-Kortsak A, Purdham J, Buchan G. Prostate cancer risk. Medical history, sexual, and hormonal factors. *Ann Epidemiol*. 2000;10(7):470.
58. McLellan DL, Norman RW. Hereditary aspects of prostate cancer. *CMAJ*. 1995;153(7):895-900.
59. Mehta R, Kyshtoobayeva A, Kurosaki T, Small EJ, Kim H, Stroup R, et al. Independent association of angiogenesis index with outcome in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2001;7(1):81-8.
60. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *The Journal of urology*. 1991;146(5):1305-7.
61. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate*. 1990;17(4):337-47.
62. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 1995;141(8):732-40.
63. Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, et al. Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet*. 2012;44(4):426-9, S1.
64. Amin Al Olama A, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SI, Benlloch S, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Hum Mol Genet*. 2013;22(2):408-15.
65. Goh CL, Schumacher FR, Easton D, Muir K, Henderson B, Kote-Jarai Z, et al. Genetic variants associated with predisposition to prostate cancer and potential clinical implications. *J Intern Med*. 2012;271(4):353-65.
66. Saunders EJ, Dadaev T, Leongamornlert DA, Al Olama AA, Benlloch S, Giles GG, et al. Gene and pathway level analyses of germline DNA-repair gene variants and prostate cancer susceptibility using the iCOGS-genotyping array. *Br J Cancer*. 2016;114(8):945-52.

67. Takata R, Akamatsu S, Kubo M, Takahashi A, Hosono N, Kawaguchi T, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for prostate cancer in the Japanese population. *Nat Genet.* 2010;42(9):751-4.
68. Varghese JS, Easton DF. Genome-wide association studies in common cancers--what have we learnt? *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(3):201-9.
69. Xu J, Mo Z, Ye D, Wang M, Liu F, Jin G, et al. Genome-wide association study in Chinese men identifies two new prostate cancer risk loci at 9q31.2 and 19q13.4. *Nat Genet.* 2012;44(11):1231-5.
70. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *The New England journal of medicine.* 2012;366(2):141-9.
71. Karlsson R, Aly M, Clements M, Zheng L, Adolfsson J, Xu J, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2014;65(1):169-76.
72. Sboner A, Demichelis F, Calza S, Pawitan Y, Setlur SR, Hoshida Y, et al. Molecular sampling of prostate cancer: a dilemma for predicting disease progression. *BMC Med Genomics.* 2010;3:8.
73. Schroeck FR, Zuhlke KA, Siddiqui J, Siddiqui R, Cooney KA, Wei JT. Testing for the recurrent HOXB13 G84E germline mutation in men with clinical indications for prostate biopsy. *The Journal of urology.* 2013;189(3):849-53.
74. Shang Z, Zhu S, Zhang H, Li L, Niu Y. Germline homeobox B13 (HOXB13) G84E mutation and prostate cancer risk in European descendants: a meta-analysis of 24,213 cases and 73, 631 controls. *Eur Urol.* 2013;64(1):173-6.
75. Stott-Miller M, Karyadi DM, Smith T, Kwon EM, Kolb S, Stanford JL, et al. HOXB13 mutations in a population-based, case-control study of prostate cancer. *The Prostate.* 2013;73(6):634-41.
76. Xu J, Lange EM, Lu L, Zheng SL, Wang Z, Thibodeau SN, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet.* 2013;132(1):5-14.
77. Agalliu I, Wang Z, Wang T, Dunn A, Parikh H, Myers T, et al. Characterization of SNPs associated with prostate cancer in men of Ashkenazic descent from the set of GWAS identified SNPs: impact of cancer family history and cumulative SNP risk prediction. *PLoS One.* 2013;8(4):e60083.
78. Duggan D, Zheng SL, Knowlton M, Benitez D, Dimitrov L, Wiklund F, et al. Two genome-wide association studies of aggressive prostate cancer implicate putative prostate tumor suppressor gene DAB2IP. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1836-44.
79. FitzGerald LM, Kwon EM, Conomos MP, Kolb S, Holt SK, Levine D, et al. Genome-wide association study identifies a genetic variant associated with risk for more aggressive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(6):1196-203.
80. Lin DW, FitzGerald LM, Fu R, Kwon EM, Zheng SL, Kolb S, et al. Genetic variants in the LEPR, CRY1, RNASEL, IL4, and ARVCF genes are prognostic markers of prostate cancer-specific mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(9):1928-36.
81. Olumi AF. Commentary on "identification of 23 new prostate cancer susceptibility loci using the iCOGS custom genotyping array." Eeles RA, Olama AA, Benlloch S, Saunders EJ, Leongamornlert DA, Tymrakiewicz M, Ghousaini M, Luccarini C, Dennis J, Jugurnauth-Little S, Dadaev T, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Muir K, Giles GG, Severi G, Wiklund

- F, Gronberg H, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindstrom S, Kraft P, Hunter DJ, Gapstur S, Chanock SJ, Berndt SI, Albanes D, Andriole G, Schleutker J, Weischer M, Canzian F, Riboli E, Key TJ, Travis RC, Campa D, Ingles SA, John EM, Hayes RB, Pharoah PD, Pashayan N, Khaw KT, Stanford JL, Ostrander EA, Signorello LB, Thibodeau SN, Schaid D, Maier C, Vogel W, Kibel AS, Cybulski C, Lubinski J, Cannon-Albright L, Brenner H, Park JY, Kaneva R, Batra J, Spurdle AB, Clements JA, Teixeira MR, Dicks E, Lee A, Dunning AM, Baynes C, Conroy D, Maranian MJ, Ahmed S, Govindasami K, Guy M, Wilkinson RA, Sawyer EJ, Morgan A, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As NJ, Woodhouse CJ, Thompson A, Dudderidge T, Ogden C, Cooper CS, Lophatananon A, Cox A, Southey MC, Hopper JL, English DR, Aly M, Adolfsson J, Xu J, Zheng SL, Yeager M, Kaaks R, Diver WR, Gaudet MM, Stern MC, Corral R, Joshi AD, Shahabi A, Wahlfors T, Tammela TL, Auvinen A, Virtamo J, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Nielsen SF, Bojesen SE, Siddiq A, Fitzgerald LM, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Blot WJ, Zheng W, Cai Q, McDonnell SK, Rinckleb AE, Drake B, Colditz G, Wokolorczyk D, Stephenson RA, Teerlink C, Muller H, Rothenbacher D, Sellers TA, Lin HY, Slavov C, Mitev V, Lose F, Srinivasan S, Maia S, Paulo P, Lange E, Cooney KA, Antoniou AC, Vincent D, Bacot F, Tessier DC; COGS-Cancer Research UK GWAS-ELLIPSE (part of GAME-ON) Initiative; Australian Prostate Cancer Bioresource; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; UK ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) Study. *Urol Oncol.* 2014;32(2):211.
82. Penney KL, Pyne S, Schumacher FR, Sinnott JA, Mucci LA, Kraft PL, et al. Genome-wide association study of prostate cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(11):2869-76.
83. Szulkin R, Karlsson R, Whittington T, Aly M, Gronberg H, Eeles RA, et al. Genome-wide association study of prostate cancer-specific survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(11):1796-800.
84. Cybulski C, Wokolorczyk D, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Gorski B, et al. A large germline deletion in the Chek2 kinase gene is associated with an increased risk of prostate cancer. *J Med Genet.* 2006;43(11):863-6.
85. Setlur SR, Chen CX, Hossain RR, Ha JS, Van Doren VE, Stenzel B, et al. Genetic variation of genes involved in dihydrotestosterone metabolism and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):229-39.
86. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU international.* 2008;101(7):809-16.
87. Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, Schonitzer D, Stuhlinger W, Bartsch G. Reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol.* 2006;164(4):376-84.
88. Fitzgerald LM, Kumar A, Boyle EA, Zhang Y, McIntosh LM, Kolb S, et al. Germline missense variants in the BTNL2 gene are associated with prostate cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(9):1520-8.
89. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):1112-20.

90. Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, Iwasaki LM, Diamond A, Ostrander EA, et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(6):826-31.
91. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57.
92. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72(1):1-12.
93. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, Pharoah P, Dunsmuir WD, Edwards SM, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes BRCA1 and BRCA2 in familial prostate cancer. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group United Kingdom Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Cancer Res*. 2000;60(16):4513-8.
94. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1697-701.
95. Sinclair CS, Berry R, Schaid D, Thibodeau SN, Couch FJ. BRCA1 and BRCA2 have a limited role in familial prostate cancer. *Cancer Res*. 2000;60(5):1371-5.
96. Wilkens EP, Freije D, Xu J, Nusskern DR, Suzuki H, Isaacs SD, et al. No evidence for a role of BRCA1 or BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with hereditary prostate cancer. *The Prostate*. 1999;39(4):280-4.
97. Risbridger GP, Taylor RA, Clouston D, Sliwinski A, Thorne H, Hunter S, et al. Patient-derived xenografts reveal that intraductal carcinoma of the prostate is a prominent pathology in BRCA2 mutation carriers with prostate cancer and correlates with poor prognosis. *Eur Urol*. 2015;67(3):496-503.
98. Nomura AM, Kolonel LN. Prostate cancer: a current perspective. *Epidemiol Rev*. 1991;13:200-27.
99. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1993;118(10):793-803.
100. Raivio T, Santti H, Schatzl G, Gsur A, Haidinger G, Palvimo JJ, et al. Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *The Prostate*. 2003;55(3):194-8.
101. Meikle AW, Smith JA, West DW. Familial factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex-steroid levels. *The Prostate*. 1985;6(2):121-8.
102. Chang S, Hursting SD, Contois JH, Strom SS, Yamamura Y, Babaian RJ, et al. Leptin and prostate cancer. *The Prostate*. 2001;46(1):62-7.
103. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *The Journal of urology*. 2003;169(4):1308-11.
104. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15(4):617-31.
105. Blair A, Fraumeni JF. Geographic patterns of prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1978;61(6):1379-84.
106. Howell MA. Factor analysis of international cancer mortality data and per capita food consumption. *Br J Cancer*. 1974;29(4):328-36.

107. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology*. 1994;5(3):276-82.
108. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer*. 1989;64(3):598-604.
109. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(11):941-6.
110. Schenk JM, Riboli E, Chatterjee N, Leitzmann MF, Ahn J, Albanes D, et al. Serum retinol and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1227-31.
111. Reichman ME, Hayes RB, Ziegler RG, Schatzkin A, Taylor PR, Kahle LL, et al. Serum vitamin A and subsequent development of prostate cancer in the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res*. 1990;50(8):2311-5.
112. Hayes RB, Bogdanovicz JF, Schroeder FH, De Bruijn A, Raatgever JW, Van der Maas PJ, et al. Serum retinol and prostate cancer. *Cancer*. 1988;62(9):2021-6.
113. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites (Maryland, United States). *Cancer Causes Control*. 1995;6(3):235-9.
114. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993;2(5):467-72.
115. Schwartz GG. Correspondence re: E. H. Corder et al., Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol., Biomarkers & Prev.*, 2: 467-472, 1993. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(2):183-4.
116. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, Ludin E, Bernasconi F. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. *Int J Cancer*. 1996;66(2):145-50.
117. Wright ME, Weinstein SJ, Lawson KA, Albanes D, Subar AF, Dixon LB, et al. Supplemental and dietary vitamin E intakes and risk of prostate cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(6):1128-35.
118. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(10):893-9.
119. Hardell L, Degerman A, Tomic R, Marklund SL, Bergfors M. Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes in patients with prostate cancer or benign hyperplasia. *Eur J Cancer Prev*. 1995;4(1):91-5.
120. Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S. Nutrition, social factors and prostatic cancer in a Northern Italian population. *Br J Cancer*. 1986;53(6):817-21.
121. West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control*. 1991;2(2):85-94.
122. Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, Trichopoulou A, Benetou V, Spanos E, et al. Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? *BJU international*. 2001;87(9):814-20.

123. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer*. 1999;80(5):704-8.
124. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1998;9(6):559-66.
125. Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, Giovannucci E, Lindgren C, Baron J, et al. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*. 1996;68(6):716-22.
126. Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(9):733-48.
127. Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality: a cross-national study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(21):1637-47.
128. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006;11:1388-413.
129. Verkasalo PK, Appleby PN, Allen NE, Davey G, Adlercreutz H, Key TJ. Soya intake and plasma concentrations of daidzein and genistein: validity of dietary assessment among eighty British women (Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Br J Nutr*. 2001;86(3):415-21.
130. Adlercreutz CH, Goldin BR, Gorbach SL, Hockerstedt KA, Watanabe S, Hamalainen EK, et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *J Nutr*. 1995;125(3 Suppl):757S-70S.
131. Jimenez-Mendoza E, Vazquez-Salas RA, Barrientos-Gutierrez T, Reynales-Shigematsu LM, Labra-Salgado IR, Manzanilla-Garcia HA, et al. Smoking and prostate cancer: a life course analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):160.
132. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Bianchi GD, Wallace RB, Cantor KP, et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol*. 2000;10(6):361-9.
133. Waalkes MP, Rehm S, Perantoni AO, Coogan TP. Cadmium exposure in rats and tumours of the prostate. *IARC Sci Publ*. 1992(118):391-400.
134. Piscator M. Role of cadmium in carcinogenesis with special reference to cancer of the prostate. *Environ Health Perspect*. 1981;40:107-20.
135. Kulhanova I, Bray F, Fadhil I, Al-Zahrani AS, El-Basmy A, Anwar WA, et al. Profile of cancer in the Eastern Mediterranean region: The need for action. *Cancer Epidemiol*. 2017;47:125-32.
136. Heikkila K, Nyberg ST, Madsen IE, de Vroome E, Alfredsson L, Bjorner JJ, et al. Long working hours and cancer risk: a multi-cohort study. *Br J Cancer*. 2016;114(7):813-8.
137. Checkoway H, DiFerdinando G, Hulka BS, Mickey DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *The Prostate*. 1987;10(1):79-88.
138. Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol*. 2003;157(9):800-14.
139. Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst*. 1977;59(4):1147-85.

140. McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL. An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964-72. *J Occup Med.* 1974;16(7):458-64.
141. Bodiwala D, Luscombe CJ, Liu S, Saxby M, French M, Jones PW, et al. Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight. *Cancer Lett.* 2003;192(2):145-9.
142. Seftel A. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *The Journal of urology.* 2002;168(2):863.
143. Key T. Risk factors for prostate cancer. *Cancer Surv.* 1995;23:63-77.
144. Cuzick J. Human papillomavirus infection of the prostate. *Cancer Surv.* 1995;23:91-5.
145. Dillner J, Knekt P, Boman J, Lehtinen M, Af Geijersstam V, Sapp M, et al. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 1998;75(4):564-7.
146. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2014;38(4):329-38.
147. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002;60(1):78-83.
148. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(13):975-80.
149. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, Beer TM, Derenick R, Palma A, et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2005;162(4):318-25.
150. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1993;269(7):873-7.
151. Irani J, Lefebvre O, Murat F, Dahmani L, Dore B. Obesity in relation to prostate cancer risk: comparison with a population having benign prostatic hyperplasia. *BJU international.* 2003;91(6):482-4.
152. Ramalingam S, Ramamurthy VP, Njar VCO. Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;166:16-27.
153. Rodrigues DN, Butler LM, Estelles DL, de Bono JS. Molecular pathology and prostate cancer therapeutics: from biology to bedside. *J Pathol.* 2014;232(2):178-84.
154. Wadosky KM, Koochekpour S. Androgen receptor splice variants and prostate cancer: From bench to bedside. *Oncotarget.* 2017;8(11):18550-76.
155. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog.* 2011;10:20.
156. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(2-3):413-27.
157. Debes JD, Tindall DJ. The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer. *Cancer Lett.* 2002;187(1-2):1-7.
158. Green SM, Mostaghel EA, Nelson PS. Androgen action and metabolism in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;360(1-2):3-13.
159. Heemers HV, Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev.* 2007;28(7):778-808.

160. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.* 1987;8(3):338-62.
161. Yeh S, Tsai MY, Xu Q, Mu XM, Lardy H, Huang KE, et al. Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: an in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(21):13498-503.
162. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Targeting molecular resistance in castration-resistant prostate cancer. *BMC Med.* 2015;13:206.
163. Liu W, Xie CC, Zhu Y, Li T, Sun J, Cheng Y, et al. Homozygous deletions and recurrent amplifications implicate new genes involved in prostate cancer. *Neoplasia.* 2008;10(8):897-907.
164. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010;18(1):11-22.
165. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindall DJ. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res.* 2008;68(13):5469-77.
166. Hara T, Kouno J, Nakamura K, Kusaka M, Yamaoka M. Possible role of adaptive mutation in resistance to antiandrogen in prostate cancer cells. *The Prostate.* 2005;65(3):268-75.
167. Chang KH, Ercole CE, Sharifi N. Androgen metabolism in prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical consequences. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1249-54.
168. Chang KH, Li R, Papari-Zareei M, Watumull L, Zhao YD, Auchus RJ, et al. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(33):13728-33.
169. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res.* 2009;69(1):16-22.
170. Dehm SM, Tindall DJ. Alternatively spliced androgen receptor variants. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(5):R183-96.
171. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):193-204.
172. Morgan TM, Koreckij TD, Corey E. Targeted therapy for advanced prostate cancer: inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009;9(2):237-49.
173. Gao N, Zhang Z, Jiang BH, Shi X. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling in the cell cycle progression of human prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310(4):1124-32.
174. Chang F, Lee JT, Navolanic PM, Steelman LS, Shelton JG, Blalock WL, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. *Leukemia.* 2003;17(3):590-603.
175. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005;310(5748):644-8.
176. Cai C, Wang H, He HH, Chen S, He L, Ma F, et al. ERG induces androgen receptor-mediated regulation of SOX9 in prostate cancer. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1109-22.
177. Kunderfranco P, Mello-Grand M, Cangemi R, Pellini S, Mensah A, Albertini V, et al. ETS transcription factors control transcription of EZH2 and epigenetic silencing of the tumor suppressor gene Nkx3.1 in prostate cancer. *PLoS One.* 2010;5(5):e10547.

178. Sun C, Dobi A, Mohamed A, Li H, Thangapazham RL, Furusato B, et al. TMPRSS2-ERG fusion, a common genomic alteration in prostate cancer activates C-MYC and abrogates prostate epithelial differentiation. *Oncogene*. 2008;27(40):5348-53.
179. Brase JC, Johannes M, Mannsperger H, Falth M, Metzger J, Kacprzyk LA, et al. TMPRSS2-ERG -specific transcriptional modulation is associated with prostate cancer biomarkers and TGF-beta signaling. *BMC Cancer*. 2011;11:507.
180. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature*. 2011;470(7333):214-20.
181. Lin C, Yang L, Tanasa B, Hutt K, Ju BG, Ohgi K, et al. Nuclear receptor-induced chromosomal proximity and DNA breaks underlie specific translocations in cancer. *Cell*. 2009;139(6):1069-83.
182. Abate-Shen C, Shen MM, Gelmann E. Integrating differentiation and cancer: the Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Differentiation*. 2008;76(6):717-27.
183. He WW, Sciavolino PJ, Wing J, Augustus M, Hudson P, Meissner PS, et al. A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. *Genomics*. 1997;43(1):69-77.
184. Tan PY, Chang CW, Chng KR, Wansa KD, Sung WK, Cheung E. Integration of regulatory networks by NKX3-1 promotes androgen-dependent prostate cancer survival. *Mol Cell Biol*. 2012;32(2):399-414.
185. Lei Q, Jiao J, Xin L, Chang CJ, Wang S, Gao J, et al. NKX3.1 stabilizes p53, inhibits AKT activation, and blocks prostate cancer initiation caused by PTEN loss. *Cancer Cell*. 2006;9(5):367-78.
186. Locke JA, Zafarana G, Ishkanian AS, Milosevic M, Thoms J, Have CL, et al. NKX3.1 haploinsufficiency is prognostic for prostate cancer relapse following surgery or image-guided radiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(1):308-16.
187. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*. 1981;17(Suppl 3):11-6.
188. McLaughlin PW, Troyer S, Berri S, Narayana V, Meirowitz A, Roberson PL, et al. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):479-91.
189. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*. 1992;23(3):211-22.
190. Wang N, Gerling GJ, Childress RM, Martin ML. Quantifying palpation techniques in relation to performance in a clinical prostate exam. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2010;14(4):1088-97.
191. Li Q, Xiang F, Lin X, Grajo JR, Yang L, Xu Y, et al. The Role of Imaging in Prostate Cancer Care Pathway: Novel Approaches to Urologic Management Challenges Along 10 Imaging Touch Points. *Urology*. 2018.
192. Carter HB, Hamper UM, Sheth S, Sanders RC, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1989;142(4):1008-10.
193. Coffield KS, Speights VO, Brawn PN, Riggs MW. Ultrasound detection of prostate cancer in postmortem specimens with histological correlation. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):822-6.
194. Shariat SF, Scardino PT, Lilja H. Screening for prostate cancer: an update. *Can J Urol*. 2008;15(6):4363-74.

195. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):383-91.
196. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 1991;324(17):1156-61.
197. Crook J, Robertson S, Collin G, Zaleski V, Esche B. Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27(1):31-7.
198. Verma A, St Onge J, Dhillon K, Chorneyko A. PSA density improves prediction of prostate cancer. *Can J Urol*. 2014;21(3):7312-21.
199. Brizmohun Appayya M, Sidhu HS, Dikaios N, Johnston EW, Simmons LA, Freeman A, et al. Characterizing indeterminate (Likert-score 3/5) peripheral zone prostate lesions with PSA density, PI-RADS scoring and qualitative descriptors on multiparametric MRI. *Br J Radiol*. 2018;91(1083):20170645.
200. Presti JC, Jr., Hovey R, Carroll PR, Shinohara K. Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of nonpalpable and stage T1c carcinoma of the prostate. *The Journal of urology*. 1996;156(5):1685-90.
201. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin North Am*. 1997;24(2):299-306.
202. Loughlin KR. PSA velocity: a systematic review of clinical applications. *Urol Oncol*. 2014;32(8):1116-25.
203. Vickers AJ, Thompson IM, Klein E, Carroll PR, Scardino PT. A commentary on PSA velocity and doubling time for clinical decisions in prostate cancer. *Urology*. 2014;83(3):592-6.
204. Suzman DL, Zhou XC, Zahurak ML, Lin J, Antonarakis ES. Change in PSA velocity is a predictor of overall survival in men with biochemically-recurrent prostate cancer treated with nonhormonal agents: combined analysis of four phase-2 trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015;18(1):49-55.
205. Freedland SJ. Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(6):1123-35.
206. Teeter AE, Banez LL, Presti JC, Jr., Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, et al. What are the factors associated with short prostate specific antigen doubling time after radical prostatectomy? A report from the SEARCH database group. *The Journal of urology*. 2008;180(5):1980-4; discussion 5.
207. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;14(1):19-30.
208. Bjurlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol*. 2013;189(6):2039-46.
209. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol*. 2000;163(1):152-7.
210. Bjurlin MA, Wysock JS, Taneja SS. Optimization of prostate biopsy: review of technique and complications. *Urol Clin North Am*. 2014;41(2):299-313.

211. Meng MV, Franks JH, Presti JC, Jr., Shinohara K. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection. *Urol Oncol*. 2003;21(5):361-5.
212. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):820-34.
213. McDowell PR, Fox WM, Epstein JI. Is submission of remaining tissue necessary when incidental carcinoma of the prostate is found on transurethral resection? *Hum Pathol*. 1994;25(5):493-7.
214. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014;311(11):1143-9.
215. Porter LH, Hashimoto K, Lawrence MG, Pezaro C, Clouston D, Wang H, et al. Intraductal carcinoma of the prostate can evade androgen-deprivation, with emergence of castrate tolerant cells. *BJU international*. 2017.
216. Hamilton W, Sharp D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *Br J Gen Pract*. 2004;54(505):617-21.
217. Ukawa S, Nakamura K, Okada E, Hirata M, Nagai A, Yamagata Z, et al. Clinical and histopathological characteristics of patients with prostate cancer in the BioBank Japan project. *J Epidemiol*. 2017;27(3S):S65-S70.
218. Muralidharan A, Smith MT. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. *Inflammopharmacology*. 2013;21(5):339-63.
219. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-52.
220. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. Tennanbaum M, editor *Urologic pathology: the prostate Philadelphia: Lea & Fibiger*, 1977:171-98.
221. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Advances in anatomic pathology*. 2006;13(1):57-9.
222. Eble JN, Sauter G, Epstein JE, et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004:159-215.
223. De Marzo AM, Haffner MC, Lotan TL, Yegnasubramanian S, Nelson WG. Premalignancy in Prostate Cancer: Rethinking What we Know. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(8):648-56.
224. Shah RB, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: clinical significance, differential diagnosis and current concept of intraductal carcinoma of the prostate. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(4):270-8.
225. O'Malley FP, Grignon DJ, Shum DT. Usefulness of immunoperoxidase staining with high-molecular-weight cytokeratin in the differential diagnosis of small-acinar lesions of the prostate gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;417(3):191-6.
226. Srigley JR, Dardick I, Hartwick RW, Klotz L. Basal epithelial cells of human prostate gland are not myoepithelial cells. A comparative immunohistochemical and ultrastructural study with the human salivary gland. *Am J Pathol*. 1990;136(4):957-66.

227. Sherwood ER, Theyer G, Steiner G, Berg LA, Kozlowski JM, Lee C. Differential expression of specific cytokeratin polypeptides in the basal and luminal epithelia of the human prostate. *Prostate*. 1991;18(4):303-14.
228. Epstein JI. Prostate cancer: Urology journals recommend new prostate cancer grade groups. *Nat Rev Urol*. 2016;13(7):374-5.
229. Epstein JI. Prostate Cancer Grade Groups Correlate with Prostate-specific Cancer Mortality: SEER Data for Contemporary Graded Specimens. *Eur Urol*. 2017;71(5):764-5.
230. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280(11):969-74.
231. Reisaeter LAR, Futterer JJ, Losnegard A, Nygard Y, Monssen J, Gravdal K, et al. Optimising preoperative risk stratification tools for prostate cancer using mpMRI. *Eur Radiol*. 2018;28(3):1016-26.
232. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):34-43.
233. Beauval JB, Ploussard G, Cabarrou B, Roumiguie M, Ouzzane A, Gas J, et al. Improved decision making in intermediate-risk prostate cancer: a multicenter study on pathologic and oncologic outcomes after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2017;35(8):1191-7.
234. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. 8th Edition AJCC Cancer Staging Manual. Springer International Publishing, American College of Surgeons. 2017.
235. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(3):869-75.
236. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;67(6):1160-7.
237. Rajab R, Fisher G, Kattan MW, Foster CS, Moller H, Oliver T, et al. An improved prognostic model for stage T1a and T1b prostate cancer by assessments of cancer extent. *Mod Pathol*. 2011;24(1):58-63.
238. Abdollah F, Boorjian S, Cozzarini C, Suardi N, Sun M, Fiorino C, et al. Survival following biochemical recurrence after radical prostatectomy and adjuvant radiotherapy in patients with prostate cancer: the impact of competing causes of mortality and patient stratification. *Eur Urol*. 2013;64(4):557-64.
239. Giovacchini G, Incerti E, Mapelli P, Kirienko M, Briganti A, Gandaglia G, et al. [(1)(1)C]Choline PET/CT predicts survival in hormone-naive prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(6):877-84.
240. Tollefson MK, Karnes RJ, Kwon ED, Lohse CM, Rangel LJ, Mynderse LA, et al. Prostate cancer Ki-67 (MIB-1) expression, perineural invasion, and gleason score as biopsy-based predictors of prostate cancer mortality: the Mayo model. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):308-18.

241. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol*. 2015;67(1):157-64.
242. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Predicting survival of patients with node-positive prostate cancer following multimodal treatment. *Eur Urol*. 2014;65(3):554-62.
243. Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *Eur Urol*. 2015;68(2):196-204.
244. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):671-7.
245. Templeton AJ, Pezaro C, Omlin A, McNamara MG, Leibowitz-Amit R, Vera-Badillo FE, et al. Simple prognostic score for metastatic castration-resistant prostate cancer with incorporation of neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Cancer*. 2014;120(21):3346-52.
246. Ravi P, Mateo J, Lorente D, Zafeiriou Z, Altavilla A, Ferraldeschi R, et al. External validation of a prognostic model predicting overall survival in metastatic castrate-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Eur Urol*. 2014;66(1):8-11.
247. Halabi S, Lin CY, Small EJ, Armstrong AJ, Kaplan EB, Petrylak D, et al. Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(22):1729-37.
248. Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P, et al. Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):42-50.
249. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(3):303-17.
250. Tan PH, Cheng L, Srigley JR, Griffiths D, Humphrey PA, van der Kwast TH, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(1):48-57.
251. Udo K, Cronin AM, Carlino LJ, Savage CJ, Maschino AC, Al-Ahmadie HA, et al. Prognostic impact of subclassification of radical prostatectomy positive margins by linear extent and Gleason grade. *The Journal of urology*. 2013;189(4):1302-7.
252. Lee S, Kim KB, Jo JK, Ho JN, Oh JJ, Jeong SJ, et al. Prognostic Value of Focal Positive Surgical Margins After Radical Prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(4):e313-9.
253. Retel VP, Bouchardy C, Usel M, Neyroud-Caspar I, Schmidlin F, Wirth G, et al. Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study. *BMC Urol*. 2014;14:86.
254. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005(216):20-33.
255. Lewis JS, Jr., Vollmer RT, Humphrey PA. Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):442-50.

256. Bismar TA, Lewis JS, Jr., Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(4):432-40.
257. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2011;24(1):16-25.
258. Renshaw AA, Richie JP, Loughlin KR, Jiroutek M, Chung A, D'Amico AV. Maximum diameter of prostatic carcinoma is a simple, inexpensive, and independent predictor of prostate-specific antigen failure in radical prostatectomy specimens. Validation in a cohort of 434 patients. *Am J Clin Pathol.* 1999;111(5):641-4.
259. Hu MB, Liu SH, Jiang HW, Bai PD, Ding Q. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. *PLoS One.* 2014;9(9):e106677.
260. Lebdaï S, Bigot P, Azzouzi AR. High-grade prostate cancer and finasteride. *BJU international.* 2010;105(4):456-9.
261. Van Poppel H, Joniau S. An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. *Eur Urol.* 2008;53(2):253-9.
262. Pignot G, Maillet D, Gross E, Barthelemy P, Beauval JB, Constans-Schlurmann F, et al. Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2018.
263. Gandaglia G, Briganti A, Clarke N, Karnes RJ, Graefen M, Ost P, et al. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients. *Eur Urol.* 2017;72(5):689-709.
264. Schoenborn JR, Nelson P, Fang M. Genomic profiling defines subtypes of prostate cancer with the potential for therapeutic stratification. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4058-66.
265. Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, Mosquera JM, Romanel A, Drier Y, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell.* 2013;153(3):666-77.
266. Leslie NR, Downes CP. PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it. *Biochem J.* 2004;382(Pt 1):1-11.
267. Liu W, Xie CC, Thomas CY, Kim ST, Lindberg J, Egevad L, et al. Genetic markers associated with early cancer-specific mortality following prostatectomy. *Cancer.* 2013;119(13):2405-12.
268. Ding Z, Wu CJ, Chu GC, Xiao Y, Ho D, Zhang J, et al. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. *Nature.* 2011;470(7333):269-73.
269. Cuzick J, Yang ZH, Fisher G, Tikishvili E, Stone S, Lanchbury JS, et al. Prognostic value of PTEN loss in men with conservatively managed localised prostate cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2582-9.
270. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, Esopi D, Liu W, Xu J, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17(20):6563-73.
271. Antonarakis ES, Keizman D, Zhang Z, Gurel B, Lotan TL, Hicks JL, et al. An immunohistochemical signature comprising PTEN, MYC, and Ki67 predicts progression in prostate cancer patients receiving adjuvant docetaxel after prostatectomy. *Cancer.* 2012;118(24):6063-71.

272. Leinonen KA, Saramaki OR, Furusato B, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, et al. Loss of PTEN is associated with aggressive behavior in ERG-positive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(12):2333-44.
273. Yoshimoto M, Joshua AM, Cunha IW, Coudry RA, Fonseca FP, Ludkovski O, et al. Absence of TMPRSS2:ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2008;21(12):1451-60.
274. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, Tennstedt P, Reid J, Welbourn W, et al. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *The Journal of urology.* 2014;192(2):409-14.
275. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, Reid JE, Djalilvand A, Bhatnagar S, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1428-34.
276. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):245-55.
277. Cuzick J, Berney DM, Fisher G, Mesher D, Moller H, Reid JE, et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer.* 2012;106(6):1095-9.
278. Klein EA, Yousefi K, Haddad Z, Choerung V, Buerki C, Stephenson AJ, et al. A genomic classifier improves prediction of metastatic disease within 5 years after surgery in node-negative high-risk prostate cancer patients managed by radical prostatectomy without adjuvant therapy. *Eur Urol.* 2015;67(4):778-86.
279. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *The Journal of urology.* 2013;190(6):2047-53.
280. Ross AE, Johnson MH, Yousefi K, Davicioni E, Netto GJ, Marchionni L, et al. Tissue-based Genomics Augments Post-prostatectomy Risk Stratification in a Natural History Cohort of Intermediate- and High-Risk Men. *Eur Urol.* 2016;69(1):157-65.
281. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, Jenkins RB, Ghadessi M, Karnes RJ. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol.* 2015;67(2):326-33.
282. Spratt DE, Yousefi K, Dehesi S, Ross AE, Den RB, Schaeffer EM, et al. Individual Patient-Level Meta-Analysis of the Performance of the Decipher Genomic Classifier in High-Risk Men After Prostatectomy to Predict Development of Metastatic Disease. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1991-8.
283. Karnes RJ, Choerung V, Ross AE, Schaeffer EM, Klein EA, Freedland SJ, et al. Validation of a Genomic Risk Classifier to Predict Prostate Cancer-specific Mortality in Men with Adverse Pathologic Features. *Eur Urol.* 2018;73(2):168-75.
284. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol.* 2014;66(3):550-60.
285. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence After Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(1):123-31.

286. Brand TC, Zhang N, Crager MR, Maddala T, Dee A, Sesterhenn IA, et al. Patient-specific Meta-analysis of 2 Clinical Validation Studies to Predict Pathologic Outcomes in Prostate Cancer Using the 17-Gene Genomic Prostate Score. *Urology*. 2016;89:69-75.
287. Naito S, Hirao Y, Terachi T. *Endourological Management of Urogenital Carcinoma*. Springer. Tokyo: Springer; 2006. . 2006.
288. Clyne M. Prostate cancer: Open vs laparoscopic vs robotic RP-the biggest study to date. *Nat Rev Urol*. 2014;11(1):6.
289. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol*. 2018;36(4):609-21.
290. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD009625.
291. Gandaglia G, Cozzarini C, Mottrie A, Bossi A, Fossati N, Montorsi F, et al. The Role of Radiotherapy After Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(12):53.
292. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
293. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66(2):243-50.
294. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181(3):956-62.
295. van Stam MA, Aaronson NK, Pos FJ, Bosch JL, Kieffer JM, Tillier CN, et al. The Effect of Salvage Radiotherapy and its Timing on the Health-related Quality of Life of Prostate Cancer Patients. *Eur Urol*. 2016;70(5):751-7.
296. Suardi N, Gallina A, Lista G, Gandaglia G, Abdollah F, Capitanio U, et al. Impact of adjuvant radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65(3):546-51.
297. Gandaglia G, Lista G, Fossati N, Suardi N, Gallina A, Moschini M, et al. Non-surgically related causes of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(2):185-90.
298. Kowalczyk KJ, Gu X, Nguyen PL, Lipsitz SR, Trinh QD, Lynch JH, et al. Optimal timing of early versus delayed adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol*. 2014;32(3):303-8.
299. Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, Agrawal S, Stephans KL, Spratt DE, et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e175230.
300. Kovi J, Jackson MA, Heshmat MY. Ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer*. 1985;56(7):1566-73.
301. McNeal JE, Yemoto CE. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(7):802-14.

302. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19(12):1528-35.
303. Miyai K, Divatia MK, Shen SS, Miles BJ, Ayala AG, Ro JY. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between "precursor-like" and "regular type" lesions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2518-26.
304. Shah RB, Magi-Galluzzi C, Han B, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: relationship to prostatic carcinoma and implication for diagnosis in prostate biopsies. *The American journal of surgical pathology.* 2010;34(4):470-7.
305. Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology.* 2013;63(4):574-9.
306. Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol.* 2010;184(4):1328-33.
307. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression. *The Prostate.* 2000;43(1):11-9.
308. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuteur VE. World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2016.
309. Lotan TL, Gumuskaya B, Rahimi H, Hicks JL, Iwata T, Robinson BD, et al. Cytoplasmic PTEN protein loss distinguishes intraductal carcinoma of the prostate from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2013;26(4):587-603.
310. Van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, Sykes J, Thoms J, Milosevic M, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1318-25.
311. Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, Saito AM, Sassa N, Ishida R, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate.* 2014;74(6):680-7.
312. Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, Hirakawa A, Kinoshita F, Sassa N, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Mod Pathol.* 2016;29(2):166-73.
313. Chen X, Ding B, Zhang P, Geng S, Xu J, Han B. Intraductal carcinoma of the prostate: What we know and what we do not know. *Pathol Res Pract.* 2018;214(5):612-8.
314. Rubin MA, de La Taille A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM. Cribriform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(7):840-8.
315. Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, Wheeler TM. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Hum Pathol.* 1998;29(10):1119-23.
316. Cohen RJ, Wheeler TM, Bonkhoff H, Rubin MA. A proposal on the identification, histologic reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2007;131(7):1103-9.

317. Khani F, Epstein JI. Prostate Biopsy Specimens With Gleason 3+3=6 and Intraductal Carcinoma: Radical Prostatectomy Findings and Clinical Outcomes. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1383-9.
318. Pettaway CA. Prognostic markers in clinically localized prostate cancer. *Tech Urol*. 1998;4(1):35-42.
319. Haffner MC, Weier C, Xu MM, Vaghasia A, Gurel B, Gumuskaya B, et al. Molecular evidence that invasive adenocarcinoma can mimic prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and intraductal carcinoma through retrograde glandular colonization. *J Pathol*. 2016;238(1):31-41.
320. Morais CL, Han JS, Gordetsky J, Nagar MS, Anderson AE, Lee S, et al. Utility of PTEN and ERG immunostaining for distinguishing high-grade PIN from intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(2):169-78.
321. Lindberg J, Kristiansen A, Wiklund P, Gronberg H, Egevad L. Tracking the origin of metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(5):819-22.
322. Korsten H, Ziel-van der Made AC, van Weerden WM, van der Kwast T, Trapman J, Van Duijn PW. Characterization of Heterogeneous Prostate Tumors in Targeted Pten Knockout Mice. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147500.
323. Kryvenko ON, Gupta NS, Virani N, Schultz D, Gomez J, Amin A, et al. Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate with lymph node metastases: analysis of 184 radical prostatectomy specimens. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(5):610-7.
324. Siadat F, Sykes J, Zlotta AR, Aldaoud N, Egawa S, Pushkar D, et al. Not all gleason pattern 4 prostate cancers are created equal: A study of latent prostatic carcinomas in a cystoprostatectomy and autopsy series. *Prostate*. 2015;75(12):1277-84.
325. Zhao T, Liao B, Yao J, Liu J, Huang R, Shen P, et al. Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer? *Prostate*. 2015;75(3):225-32.
326. Trinh VQ, Sirois J, Benzerdjeb N, Mansoori BK, Grosset AA, Albadine R, et al. The impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival. *Prostate*. 2018;78(10):697-706.
327. O'Brien C, True LD, Higano CS, Rademacher BL, Garzotto M, Beer TM. Histologic changes associated with neoadjuvant chemotherapy are predictive of nodal metastases in patients with high-risk prostate cancer. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(4):654-61.
328. O'Brien BA, Cohen RJ, Wheeler TM, Moorin RE. A post-radical-prostatectomy nomogram incorporating new pathological variables and interaction terms for improved prognosis. *BJU Int*. 2011;107(3):389-95.
329. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, Verhoef EI, Steyerberg EW, van der Kwast TH, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*. 2016;29(6):630-6.
330. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol*. 2015;28(3):457-64.
331. Cohen RJ, Chan WC, Edgar SG, Robinson E, Dodd N, Hoscek S, et al. Prediction of pathological stage and clinical outcome in prostate cancer: an improved pre-operative model incorporating biopsy-determined intraductal carcinoma. *Br J Urol*. 1998;81(3):413-8.

332. Murata Y, Tatsugami K, Yoshikawa M, Hamaguchi M, Yamada S, Hayakawa Y, et al. Predictive factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Int J Urol*. 2018;25(3):284-9.
333. Flood TA, Schieda N, Sim J, Breau RH, Morash C, Belanger EC, et al. Evaluation of tumor morphologies and association with biochemical recurrence after radical prostatectomy in grade group 5 prostate cancer. *Virchows Arch*. 2018;472(2):205-12.
334. Yamamoto A, Kato M, Matsui H, Ishida R, Kimura T, Funahashi Y, et al. Efficacy of docetaxel in castration-resistant prostate cancer patients with intraductal carcinoma of the prostate. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(3):584-90.
335. Trudel D, Downes MR, Sykes J, Kron KJ, Trachtenberg J, van der Kwast TH. Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort. *Eur J Cancer*. 2014;50(9):1610-6.
336. Lee DK, Park JH, Kim JH, Lee SJ, Jo MK, Gil MC, et al. Progression of prostate cancer despite an extremely low serum level of prostate-specific antigen. *Korean J Urol*. 2010;51(5):358-61.
337. Zhao J, Shen P, Sun G, Chen N, Liu J, Tang X, et al. The prognostic implication of intraductal carcinoma of the prostate in metastatic castration-resistant prostate cancer and its potential predictive value in those treated with docetaxel or abiraterone as first-line therapy. *Oncotarget*. 2017;8(33):55374-83.
338. Porter LH, Hashimoto K, Lawrence MG, Pezaro C, Clouston D, Wang H, et al. Intraductal carcinoma of the prostate can evade androgen deprivation, with emergence of castrate-tolerant cells. *BJU Int*. 2018;121(6):971-8.
339. Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, Hirakawa A, Kinoshita F, Sassa N, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016.
340. Henry PC, Evans AJ. Intraductal carcinoma of the prostate: a distinct histopathological entity with important prognostic implications. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(7):579-83.
341. Magers M, Kunju LP, Wu A. Intraductal Carcinoma of the Prostate: Morphologic Features, Differential Diagnoses, Significance, and Reporting Practices. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139(10):1234-41.
342. Kato M, Kimura K, Hirakawa A, Kobayashi Y, Ishida R, Kamihira O, et al. Prognostic parameter for high risk prostate cancer patients at initial presentation. *Prostate*. 2018;78(1):11-6.
343. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(4):e1-e7.
344. Dinerman BF, Khani F, Golan R, Bernstein AN, Cosiano MF, Margolis DJ, et al. Population-based study of the incidence and survival for intraductal carcinoma of the prostate. *Urol Oncol*. 2017;35(12):673 e9- e14.
345. Trinh VQ, Sirois J, Benzerdjeb N, Mansoori BK, Grosset AA, Albadine R, et al. The impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival. *Prostate*. 2018.

346. Bandini M, Fossati N, Gandaglia G, Preisser F, Dell'Oglio P, Zaffuto E, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment in high-risk prostate cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):425-38.
347. Trock BJ. Adjuvant radiation following radical prostatectomy: what are the known unknowns? *Eur Urol*. 2014;66(2):251-2.
348. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 2.2017). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed December 26 2017.
349. Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A, Chen RC, Slovin S, Stein MN, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3892-8.
350. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, Ritter M, O'Meara E, Seider MJ, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):361-8.
351. Hurwitz MD, Harris J, Sartor O, Xiao Y, Shayegan B, Sperduto PW, et al. Adjuvant radiation therapy, androgen deprivation, and docetaxel for high-risk prostate cancer postprostatectomy: Results of NRG Oncology/RTOG study 0621. *Cancer*. 2017;123(13):2489-96.
352. Murata Y, Tatsugami K, Yoshikawa M, Hamaguchi M, Yamada S, Hayakawa Y, et al. Predictive factors of biochemical recurrence after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2018.
353. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Trudeau V, Trinh QD, Kim SP, et al. Early radiotherapy after radical prostatectomy improves cancer-specific survival only in patients with highly aggressive prostate cancer: validation of recently released criteria. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2015;22(1):89-95.
354. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robot-assisted vs open radical prostatectomy for the treatment of localized prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU international*. 2017.
355. Kalbasi A, Swisher-McClure S, Mitra N, Sunderland R, Smaldone MC, Uzzo RG, et al. Low rates of adjuvant radiation in patients with nonmetastatic prostate cancer with high-risk pathologic features. *Cancer*. 2014;120(19):3089-96.
356. Porter LH, Hashimoto K, Lawrence MG, Pezaro C, Clouston D, Wang H, et al. Intraductal carcinoma of the prostate can evade androgen deprivation, with emergence of castrate-tolerant cells. *BJU international*. 2017.


6. Article en annexe

Received: 30 November 2017 | Accepted: 1 March 2018
DOI: 10.1002/pros.23513

ORIGINAL ARTICLE

WILEY The Prostate

The impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival

Vincent Q. Trinh^{1,2}  | Jennifer Sirois¹ | Nazim Benzerdjeb^{1,2} |
Babak K. Mansoori^{1,3} | Andrée-Anne Grosset² | Roula Albadine¹ |
Mathieu Latour¹ | Anne-Marie Mes-Masson^{2,4} | Hélène Hovington^{3,5} |
Alain Bergeron^{3,5} | Martin Ladouceur² | Yves Fradet^{3,5} | Fred Saad^{2,6} |
Dominique Trudel^{1,2}

¹ Department of Pathology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Québec, Canada

² Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Institut du cancer de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ CHU de Québec-Université Laval, Québec, Canada

⁴ Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁵ Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale, Centre de recherche du CHU de Québec-Université Laval, Hôpital L'Hôtel-Dieu de Québec, Québec, Canada

⁶ Department of Urology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Québec, Canada

Correspondence

Dominique Trudel, MD, PhD, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue St-Denis porte R10.440, Montréal, QC H2X 0A9, Canada.
Email: dominique.trudel.chum@ssss.gouv.qc.ca

Funding information

Institut Cancer de Montréal; Prostate Cancer Canada; Fonds de Recherche du Québec—Santé; Université de Montréal, University of Montreal Endowed Chair in Prostate Cancer

Background: To investigate the effect of intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) in radical prostatectomy (RP) specimens in the context of the site of recurrence, time to recurrence, and cancer-specific survival in two academic cohorts of locally, regionally, or distantly recurrent prostate cancer.

Methods: Our cohort included men enrolled into two academic tissue repositories from 1993 to 2011, who were treated with first-line RP who later experienced local recurrence, regional recurrence, or distant metastasis (together termed clinical recurrence, CR). RP material was reviewed to identify IDC-P and to update grading to current standards. The primary endpoint was the initial location of CR. Secondary endpoints included time to CR and cancer-specific survival. Pearson's chi-square, Welch's *t*-test, Mann-Whitney *U* test and Fisher's exact test were performed for univariate analyses. Multinomial logistic regression was used for multivariate analyses. Cancer-specific survival was analyzed with the generalized Wilcoxon test and Cox regression.

Results: Eighty-five patients with CR were included in the analysis. IDC-P was present in 78.5% of patients from Center 1 and 70.0% from Center 2 ($P = 0.547$). IDC-P was independently associated with distant metastasis at initial CR (multivariate odds ratio = 6.27, $P = 0.015$). IDC-P status did not affect time to recurrence; median survival without recurrence was at 53 months for IDC-P(+) and at 50 months for IDC-P(-) ($P = 0.441$). Distant metastases at the initial CR event had a 36% reduction of cancer-specific survival compared to local recurrences ($P = 0.007$). Additionally, prostatic-bed radiotherapy (adjuvant or salvage for biochemical recurrence before distant metastasis) was associated with a 25% reduction in

cancer-specific mortality compared to no radiotherapy ($P = 0.023$). Similar reduction in cancer-specific mortality was observed in the subgroup of patients with distant metastasis and IDC-P when treated with radiotherapy (29%, $P = 0.050$).

Conclusions: In our cohort, presence of IDC-P was an independent factor for distant metastasis at initial CR, but did not have a significant impact on time to CR. Furthermore, metastatic patients showed statistically reduced cancer-specific mortality when treated with radiotherapy. This reduction in cancer-specific mortality was also identified in patients with IDC-P. Future large scale validation studies should take into account the presence of IDC-P and confirm its impact on disease progression.

KEYWORDS

clinical recurrence, distant metastases, intraductal carcinoma of the prostate, radical prostatectomy, radiotherapy

1 | INTRODUCTION

The considerable variation in prostate cancer aggressiveness underlies the number of treatment options available. Despite research efforts, there is still a need to identify reliable prognostic factors in order to guide treatment choices.

Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) is one histological variant of prostate cancer that has been identified as a powerful prognostic factor. The incidence of IDC-P is approximately 20% in the prostate-specific antigen (PSA)-screening era.¹⁻³ Previous studies have associated IDC-P with poor prognosis factors and shorter biochemical recurrence-free survival.⁴⁻¹⁵

However, a long-standing question persists concerning the natural progression of IDC-P and how it affects the evolution of prostate cancer. IDC-P is of particular interest because despite its prevalence, current guidelines fail to integrate this prognostic factor into treatment algorithms. This is further complicated by relatively the lower rates of clinical recurrence in PCa patients, rendering prognostic studies for each new biomarker arduous.

The College of American Pathologists only officially recommended reporting IDC-P in 2017.¹⁶ There are few modern studies analyzing its impact on long-term clinical recurrence and overall survival.⁸ Additionally, an association of IDC-P with a recurrence site has not yet been ascertained but warrants further study to provide insight into modified treatment protocols for IDC-P. Therefore, the aim of our study was to examine IDC-P in radical prostatectomy (RP) specimens and determine its impact on recurrence site, time to recurrence, and cancer-specific survival according to treatment type.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Cohort and clinical data

A retrospective search was performed for specimens collected between 1993 and 2011 in the prostate cancer biobank of the

Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) (Center 1) and the biobank of the Laboratoire d'Uro-Oncologie Expérimentale of the Centre de recherche du CHU Québec-Université Laval (Center 2). Men with clinically localized prostate cancer treated with first-line RP and who subsequently experienced local recurrence, regional recurrence or distant metastasis (together termed clinical recurrence, CR) were included in the study.

Local recurrence was defined as peri-prostatic involvement after surgery as confirmed by imaging, biopsy, and/or suspect results from digital rectal examination (DRE), followed by exclusive radiotherapy to the prostatic lodge leading to a serum PSA level reduction without concurrent hormone therapy. Other types of CR had to be confirmed by radiology and/or biopsy. Regional lymph nodes included pelvic, hypogastric, obturator, iliac, and sacral areas. All other sites were considered as distant metastases, then sub-grouped as distant lymph node metastasis, bone metastasis or to other organs.

Recorded clinical data included age at diagnosis, date of diagnosis, pre-operative PSA serum levels, recurrence dates and site, and follow-up time until mortality or last contact. If relevant, cause of death was recorded. All treatments until the occurrence of CR were recorded and grouped into hormonal therapy and radiotherapy (adjuvant or salvage for biochemical recurrence). No chemotherapy was used prior to CR. Follow-up information was updated on a yearly basis. Ethics board approval was obtained prior to biobanking and data extraction.

2.2 | Histopathological data

As IDC-P is often a focal finding,⁷ at least 75% of slides from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks had to be available for analysis. All slides were reviewed by two pathologists without knowledge of clinical outcome to update tumor grading and pathological staging as well as to identify IDC-P. The modified Gleason grading

system/International Society of Urological Pathology (ISUP) group grading was used to grade the invasive component and pathological staging was performed according to the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer's Prostate Staging System.^{17,18} IDC-P was diagnosed according to Guo and Epstein's criteria, which includes an intraductal proliferation of solid or dense cribriform patterns; or loose cribriform with markedly enlarged nuclei, marked pleomorphism, frequent mitotic figures, and frequent comedonecrosis (Figure 1).¹²

Immunohistochemistry was used when the intraductal nature of the lesion could modify the grade, when the intraductal nature of a specific lesion had to be confirmed for the presence of IDC-P, and/or when there was presence of large cribriform invasive carcinoma. Unwaxed 4 μ m sections were subjected to heat-mediated epitope retrieval, followed by incubation with a cocktail of antibodies directed against p63/34 β E12/p504s and counterstaining with hematoxylin (Figure 2).

2.3 | Endpoints

The primary endpoint was the association between IDC-P and the site of initial CR, as defined above. Secondary endpoints included time to CR and cancer-specific survival, according to IDC-P status and to pre-CR therapy. For these analyses, local and regional recurrences were grouped together as well as all the distant metastasis subtypes.

2.4 | Statistical analysis

Clinical outcome data was assessed with univariate and multivariate analyses in SPSS v23.0. Univariate methods included Fisher's exact test, Pearson's chi-square test, Welch's *t*-test, Mann-Whitney *U* test and binary regression. Multinomial logistic regression was used for multivariate analyses. Kaplan-Meier method and generalized Wilcoxon test were performed to study the impact of recurrence site and treatment patterns on cancer-specific survival. Patients who died from

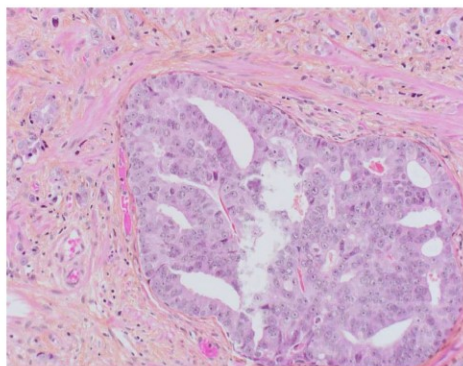


FIGURE 1 Intraductal carcinoma of prostate showing dense cribriform pattern in acini with preserved basal cells. Magnification 200 \times [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

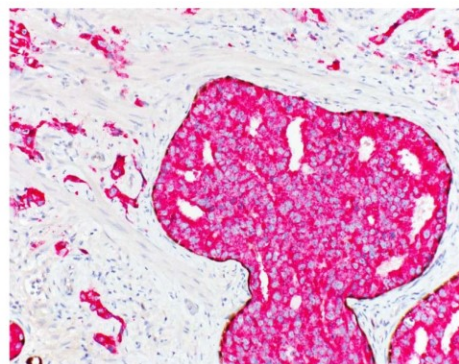


FIGURE 2 Immunohistochemical staining of intraductal carcinoma of prostate from Figure 1. A cocktail of antibodies directed against p63/34 β E12/p504s proteins shows basal cells (in brown, p63/34 β E12) surrounding cancer cells in red (p504s). Adjacent invasive carcinoma devoid of basal cells is present (left, top) [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

other causes were considered as censored follow-ups. A two-sided *P*-value <0.05 was considered to be statistically significant.

Following the marked survival difference between men with local and distant metastases as well as the inherent bias from the definition of local recurrence, we performed a sub-group analysis limited to patients with distant metastasis at initial CR to test the impact of treatments on cancer-specific survival. We further limited the metastatic sub-group to patients who also had IDC-P(+) cancer.

3 | RESULTS

3.1 | Clinical and histopathological characteristics according to academic center

From 1993 to 2011, 104 patients from Center 1 and 41 patients from Center 2 were treated by first-line RP and suffered subsequent CR out of a total of 1580 patients. After exclusions due to institutional archiving procedures, tissue degradation, lack of available FFPE blocks for study, and uncertainty concerning recurrence status, 65 patients remained from Center 1 and 20 patients remained from Center 2. Overall, 85 eligible patients with optimal material showed an average of 1.5% of missing blocks.

IDC-P prevalence was similar in both centers, with 78.5% of patients from Center 1 and 70.0% of patients from Center 2 showing IDC-P at RP (*P* = 0.547) (Table 1). IHC was used in 35.3% of patients in order to verify the presence of IDC-P. However, patients from Center 1 showed a tendency towards higher grade group, more extraprostatic extension, more positive nodal metastasis and a more recent date of diagnosis (Table 1). Additionally, mean follow-up time was shorter in Center 1. However, the cancer-specific mortality was higher in Center 1 with a 44.6% rate (29/65), whereas Center 2 had a 15.0% rate (3/20).

When both centers were combined together, univariate analyses showed that IDC-P was significantly associated with higher grade

TABLE 1 Baseline characteristics of clinically recurrent prostate cancer patients from two academic centers

	Center 1 (n = 65)	Center 2 (n = 20)	Total (n = 85)	P
Intraductal carcinoma of prostate	51 (78.5%)	14 (70.0%)	65 (76.5%)	0.547 ^a
Mean age (Std Dev)	62.3 (5.4)	61.1 (6.2)	62.0 (5.5)	0.455 ^b
Mean pre-operative PSA (Std Dev)	9.1 (15.1)	10.47 (5.4)	9.43 (13.5)	0.541 ^b
Percentage of prostate involved (Std Dev)	9.0 (6.3)	13.0 (13.3)	9.9 (8.6)	0.207 ^b
Grade group				
1 (Gleason 6)	2 (3.1%)	5 (25.0%)	7 (8.2%)	0.027 ^c
2 (Gleason 3 + 4)	12 (18.5%)	4 (20.0%)	16.0 (18.8%)	
3 (Gleason 4 + 3)	29 (44.6%)	8 (40.0%)	37 (43.5%)	
4 (Gleason 8)	5 (7.7%)	1 (5.0%)	6 (7.1%)	
5 (Gleason 9 and 10)	17 (26.2%)	2 (10.0%)	19 (22.4%)	
Lymphovascular invasion	34 (52.3%)	5 (25.0%)	39 (45.9%)	0.032 ^a
Positive margins	33 (50.8%)	10 (50.0%)	43 (50.6%)	0.952 ^a
Extraprostatic extension	56 (86.2%)	12 (60.0%)	68 (80.0%)	0.011 ^a
Seminal vesicle invasion	28 (43.1%)	4 (20.0%)	32 (37.6%)	0.063 ^a
Nodal metastasis				
pNX	28 (43.1%)	1 (5.0%)	29 (34.1%)	0.001 ^c
pN0	28 (43.1%)	18 (90.0%)	46 (54.1%)	
pN1	9 (13.8%)	1 (5.0%)	10 (11.8%)	
Mean % of missing blocks (Std Dev)	1.7 (3.3)	0.9 (2.5)	1.5 (3.1)	0.240 ^b
Mean follow-up time (Std Dev)	101.3 (50.2)	148 (53.2)	112.2 (54.4)	0.002 ^b
Median year of diagnosis (IQR)	2004 (2000–2007)	2000 (1998–2002)	2003 (1999–2006)	0.001 ^d

Std Dev, standard deviation; PSA, prostate-specific antigen; IQR, interquartile range.

^aFisher's exact test.

^bWelch's t-test.

^cPearson's chi-square.

^dMann-Whitney U test.

group ($P < 0.001$) and with a higher percentage of prostate involved ($P = 0.002$) (Table 2).

3.2 | Pathological factors, initial recurrence site, time to recurrence, and cancer-specific survival according to IDC-P status

The only factor predicting distant metastasis when centers were analyzed separately was IDC-P. In patients with distant metastases at CR, all sub-types combined, IDC-P was present in 85.7% (47/54, $P = 0.018$) of patients from Center 1 and in 100% (7/7, $P = 0.051$) of patients from Center 2. Other factors did not demonstrate significant correlations (Supplemental Table S1).

Since the association between IDC-P and distant metastases at initial recurrence held true for both centers by univariate analyses, both cohorts were combined for analyses. Univariate tests showed that IDC-P was associated with distant metastasis, especially bone metastasis (Table 3). Multivariate analyses included IDC-P, age, pre-operative PSA, percentage of prostate involved, grade group (grouped as 1–2, 3, and 4–5 to reduce null-groups), lymphovascular invasion, positive margins, extraprostatic extension, seminal vesicle invasion, and nodal metastasis (Table 4). This corrected analysis associated IDC-P with

distant metastasis at initial recurrence with an odds ratio (OR) of 6.27 (95% confidence interval [CI], 1.43–27.6; $P = 0.015$). Lymphovascular invasion was also significantly associated with distant metastasis (OR = 7.39; 95%CI, 1.34–40.7; $P = 0.022$) and higher pre-operative PSA was close to significance (continuous OR = 1.10; 95%CI, 1.02–1.25; $P = 0.051$).

Time to CR was similar in both IDC-P(+) and IDC-P(-) patients, with a median of 50 months (95%CI, 33.2–66.8) and 53 months (95%CI, 28.9–77.1) of CR-free survival (generalized Wilcoxon test, $P = 0.441$), respectively (Figure 3).

Furthermore, we performed survival analysis with the Kaplan-Meier method using generalized Wilcoxon testing, which identified a 26.0% reduction in median survival in men with IDC-P that was not significant at $P = 0.094$ (Figure 4). The percentage of high grade tumour (Gleason patterns 4 and 5) also tended to be associated with higher cancer-specific mortality ($P = 0.077$) (data not shown).

3.3 | Sub-group analysis of cancer-specific survival according to treatment patterns

Pre-CR treatments included hormonal therapy and radiotherapy (adjuvant or salvage for biochemical recurrence). The only treatment

TABLE 2 Baseline characteristics of clinically recurrent prostate cancer patients according to intraductal carcinoma of the prostate status

	IDC-P (+) (n = 65)	No IDC-P (-) (n = 20)	Total (n = 85)	P
Mean age (Std Dev)	62.0 (5.8)	61.9 (4.8)	62.0 (5.5)	0.455 ^a
Mean pre-operative PSA (Std Dev)	9.2 (15.1)	10.1 (5.8)	9.43 (13.5)	0.694 ^a
Percentage of prostate involved (Std Dev)	11.2 (9.0)	6.0 (5.1)	9.9 (8.6)	0.002 ^a
Grade group				
1 (Gleason 6)	1 (1.5%)	6 (30.0%)	7 (8.2%)	<0.001 ^b
2 (Gleason 3 + 4)	11 (16.9%)	5 (25.0%)	16 (18.8%)	
3 (Gleason 4 + 3)	31 (47.7%)	6 (30.0%)	37 (43.5%)	
4 (Gleason 8)	4 (6.2%)	2 (10.0%)	6 (7.1%)	
5 (Gleason 9 and 10)	18 (27.7%)	1 (5.0%)	19 (22.4%)	
Lymphovascular invasion	33 (50.8%)	6 (30.0%)	39 (45.9%)	0.128 ^c
Positive margins	32 (49.2%)	11 (55.0%)	43 (50.6%)	0.799 ^c
Extraprostatic extension	54 (83.1%)	14 (70.0%)	68 (80.0%)	0.214 ^c
Seminal vesicle invasion	30 (46.2%)	2 (10.0%)	32 (37.6%)	0.063 ^c
Nodal metastasis				
pNX	22 (33.8%)	7 (35.0%)	29 (34.1%)	0.551 ^b
pN0	34 (52.3%)	12 (60.0%)	46 (52.1%)	
pN1	9 (13.8%)	1 (5.0%)	10 (11.8%)	
Mean % of missing blocks (Std Dev)	1.1 (2.8)	2.5 (3.7)	1.5 (3.1)	0.143 ^a
Mean follow-up time (Std Dev)	109.5 (55.9)	120.8 (49.4)	112.2 (54.4)	0.393 ^a
Median year of diagnosis (IQR)	2003 (1998–2006.5)	2003 (2001–2006.8)	2003 (1999–2006)	0.564 ^d

IDC-P, intraductal carcinoma of the prostate; Std Dev, standard deviation; IQR, interquartile range.

^aWelch's t-test.

^bPearson's chi-square.

^cFisher's exact test.

^dMann-Whitney U test.

that was significantly and consistently associated with reduced cancer-specific mortality was radiation therapy (adjuvant or salvage) (Table 5). The full cohort showed reduced cancer-specific mortality with radiation therapy. However, univariate analysis of baseline characteristics in patients with adjuvant or salvage radiation therapy

showed a disproportionate frequency of local recurrences. Expectedly, men who experienced local recurrence had a mean survival of 237 months (95%CI, 187-286), whereas men who presented with initial distant metastasis had a median survival of 151 months (95% CI, 123-178; $P = 0.007$) (Figure 5). It is worth mentioning that in 6/22

TABLE 3 Clinical recurrence features according to intraductal carcinoma prostate status

Recurrence	IDC-P(+) events n = 65 (%)	IDC-P(-) events n = 20 (%)	Total events (%)	P
Most aggressive site of initial clinical recurrence ^a				
Local	10 (15.4)	10 (50.0)	20 (23.5)	0.008 ^b
Regional lymph node	1 (1.5)	1 (5.0)	2 (2.4)	
Distant lymph node	6 (9.2)	3 (15.0)	9 (10.6)	
Bone metastasis	43 (66.2)	5 (25.0)	48 (56.5)	
Visceral metastasis and other	5 (7.7)	1 (5.0)	6 (7.1)	
Biochemical recurrence before clinical recurrence event	49 (75.4)	13 (65.0)	62 (72.9)	0.395 ^c

IDC-P, intraductal carcinoma of prostate.

^aFor multifocal recurrence, the most aggressive site is noted. Order of least to most aggressive: local, regional, distant lymph node, bone and visceral metastasis (including other sites).

^bPearson's chi-square.

^cFisher's exact test.

TABLE 4 Multinomial logistic regression of factors associated with distant metastases at initial recurrence of all patients

	Distant metastasis at initial recurrence (n = 63)	Loco-regional initial recurrence (n = 22)	Odds ratio (95%CI)	Multivariate P
Intraductal carcinoma of prostate	54 (85.7%)	11 (50.0%)	6.27 (1.43–27.6)	0.015
Mean age (Std Dev)	62 (59–67)	61 (57–67)	0.98 (0.87–1.10)	0.735
Mean pre-operative PSA (Std Dev)	8.69 (15.1)	11.5 (7.1)	1.10 (1.02–1.25)	0.051
Mean percentage of prostate involved (Std Dev)	10.1 (7.75)	9.36 (10.7)	1.08 (0.99–1.18)	0.072
Grade group ^a				
1 and 2 (Gleason 6 and 3 + 4)	13 (20.6%)	10 (45.5%)	Ref.	–
3 (Gleason 4 + 3)	31 (49.2%)	6 (27.3%)	0.47 (0.10–2.33)	0.356
4 and 5 (Gleason 8, 9, and 10)	19 (30.2%)	6 (27.3%)	1.99 (0.30–13.0)	0.471
Lymphovascular invasion	34 (54.0%)	5 (22.7%)	7.39 (1.34–40.7)	0.022
Positive margins	31 (49.2%)	12 (54.5%)	1.12 (0.33–3.80)	0.857
Extraprostatic extension	52 (82.5%)	16 (72.7%)	1.11 (0.24–5.18)	0.896
Seminal vesicle invasion	22 (42.9%)	5 (22.7%)	1.96 (0.43–8.92)	0.364
Nodal metastasis				
pNX	22 (34.9%)	7 (31.8%)	Ref.	–
pN0	32 (50.8%)	14 (63.6%)	0.63 (0.16–2.47)	0.356
pN1	9 (14.3%)	1 (4.5%)	0.41 (0.02–7.81)	0.472

Std Dev, standard deviation; PSA, prostate-specific antigen.

^aGrouped to reduce null-groups.

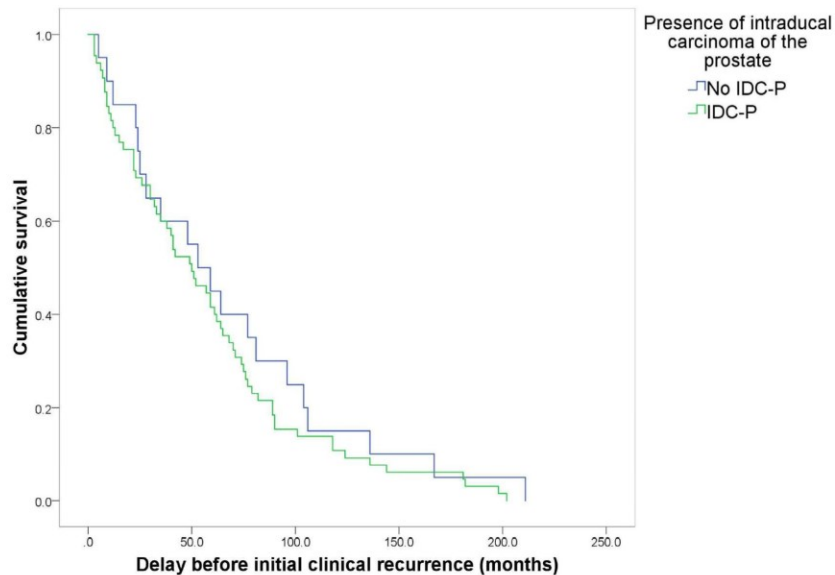


FIGURE 3 Kaplan-Meier curves of clinical recurrence-free survival (time to recurrence) according to the presence of intraductal carcinoma of prostate (IDC-P). Median of clinically recurrent-free survival in the presence of IDC-P was 50.0 months (95%CI, 33.2–66.8) and was 53.0 months (95%CI, 28.9–77.1) without IDC-P. Generalized Wilcoxon test, $P = 0.441$ [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

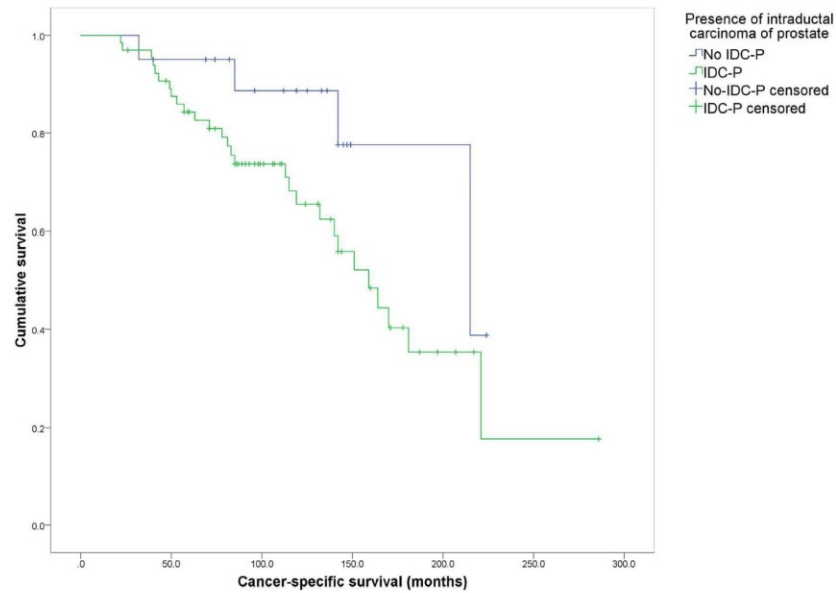


FIGURE 4 Kaplan-Meier curves of cancer-specific survival according to the presence of intraductal carcinoma of prostate (IDC-P). Median survival in the presence of IDC-P was 159 months (95%CI, 128-190) and was 215 months (95%CI, 111-318) without IDC-P. Generalized Wilcoxon test, $P = 0.094$ [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

patients, the definition of local recurrence included radiation therapy to the prostatic bed that led to a reduction in serum PSA undetectable levels.

This confounding effect could be eliminated by only selecting patients with initial CR in the form of metastatic disease. In this subgroup, radiation therapy use before CR was associated with a 25.2%

reduction in cancer-specific mortality ($P = 0.023$) (Table 5). Concurrently, patients' baseline characteristics were evenly distributed and did not differ when they were grouped according to the use of radiation therapy (Table 6). Furthermore, the average number of PSA follow-ups prior to CR did not differ significantly ($P = 0.371$, Table 6). Finally, the reduced cancer-specific mortality was also observed in patients with

TABLE 5 Cancer-specific Survival According to Treatment Patterns Before Clinical Recurrence

Treatment	Full cohort ($n = 85$, 32 deaths)			Distant metastases at initial recurrence ($n = 28$ deaths)			Distant metastases at initial recurrence and IDC-P(+) ($n = 54$, 26 deaths)		
	Median survival with treatment (95%CI)	Median survival without treatment (95%CI)	P^*	Median survival with treatment (95%CI)	Median survival without treatment (95%CI)	P^*	Median survival with treatment (95%CI)	Median survival without treatment (95%CI)	P^*
Radiotherapy, salvage or adjuvant ^a	170 (124–215)	142 (74–209)	0.002	159 (140–178)	119 (57–181)	0.023	159 (135–183)	113 (51–175)	0.050
Hormone therapy, before clinical recurrence ^b	159 (122–196)	181 (139–223)	0.970	151 (116–185)	164 (98–227)	0.604	151 (116–186)	164 (64–264)	0.168

IDC-P, intraductal carcinoma of prostate; 95%CI, 95% confidence interval.

*Generalized Wilcoxon test.

^aForty-five received radiotherapy before CR in the full cohort; 26 in the group with distant metastases at initial CR; 23 in the group with both distant metastases at CR and IDC-P at RP.

^bThirty-eight received hormone therapy before CR in the full cohort; 30 in the group with distant metastases at CR; 28 in the group with both distant metastases at CR and IDC-P at RP.

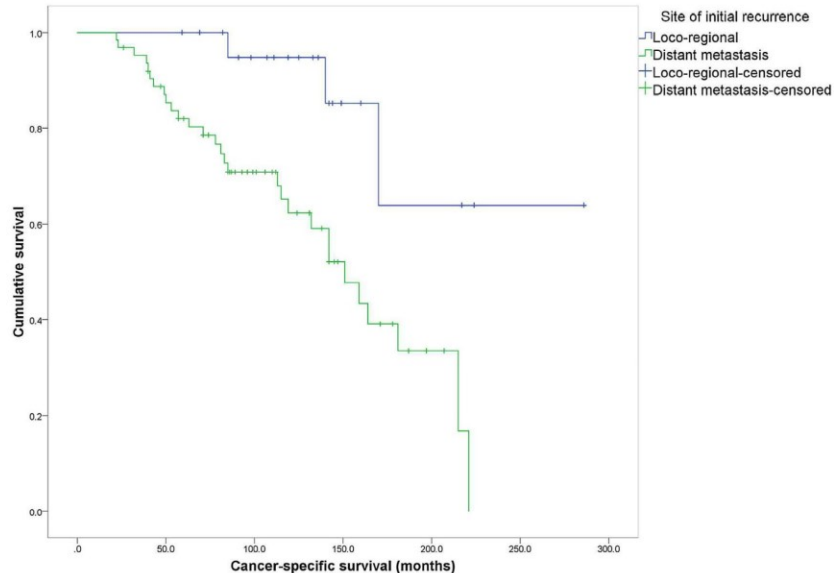


FIGURE 5 Kaplan-Meier curves of cancer-specific survival according to type of initial recurrence. Median survival with initial distant metastasis recurrence was 151 months (95%CI, 123-178) and mean survival with loco-regional initial recurrence was 237 months (95%CI, 187-286; median survival not calculable). Generalized Wilcoxon test, $P = 0.007$ [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

both distant metastases and IDC-P, with a 29.0% improved median survival in patients who received adjuvant or salvage radiotherapy ($P = 0.050$) (Table 5).

4 | DISCUSSION

Our retrospective study focused on patients with first-line RP with subsequent clinically detectable recurrence to determine the impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival.

We detected an independent association between IDC-P and distant metastases at initial CR with an OR of 6.3 compared to loco-regional recurrences. In univariate analyses, this association was mostly due to bone metastasis. In line with previous studies concerning the negative impact of IDC-P on disease progression,^{4,5,7,8,12,15,19-21} our study however positions the impact of IDC-P on CR. Interestingly, when we compared time to recurrence, we did not identify a significant difference according to IDC-P status. Additionally, we studied the impact of IDC-P on CR with cancer-specific survival analyses. We identified a cancer-specific mortality hazard ratio of 2.4 in IDC-P(+) patients, which, although not statistically significant, is consistent with results from previous studies which varied between 1.45 and 4.48.^{5,8,22}

To our knowledge, this is the first study aiming to describe the clinical course of men who experienced clinical recurrence according to their IDC-P status. Our results suggest that the lethality of IDC-P is

likely not due to early recurrence, but to distant metastasis. As this is not a biological explanation, this information might help improve the clinical management of men with IDC-P in an attempt to reduce the risk of distant metastases and death.

In order to address the issue of subsequent management on outcome in men with IDC-P, we analyzed the impact of adjuvant or salvage radiotherapy and pre-recurrence ADT on survival. Radiation therapy (salvage or adjuvant) was the only statistically significant factor to be associated with improved outcome in our cohort, including in IDC-P(+) men. These findings are compatible with recent studies that suggest a reduction in mortality in patients who receive adjuvant or salvage radiation therapy,^{13,23,24} but in which the IDC-P status of men was unknown.

As this is a retrospective study, the initiation of radiation therapy was not standardized. Indeed, the median survival without CR was shorter when no radiotherapy was administered, though it did not reach statistical significance. It is worth mentioning that PSA follow-up rates were similar regardless of usage of radiotherapy, which suggests that patients had similar follow-up protocols, although the retrospective nature of our study did not allow us to control for the radiation therapy parameters. Overall, men treated with radiation therapy experienced a different progression pattern compared to those who did not receive radiation therapy. Since our retrospective study cannot fully explain the underlying reasons for this discrepancy, further clinical trials will be needed to understand whether post RP radiation therapy can truly benefit men with IDC-P.

Although we were limited by a relatively small study, our study has the advantage of having samples that were all reviewed to current staging and

TABLE 6 Baseline characteristics of patients with distant metastases at initial clinical recurrence according to treatment by adjuvant or salvage radiotherapy

	Patients with distant metastases at initial recurrence			
	Adjuvant or salvage radiotherapy (n = 26)	No prostatic radiotherapy (n = 37)	Total (n = 63)	P
Intraductal carcinoma of prostate	23 (88.5%)	31 (83.8%)	54 (85.7%)	0.725 ^a
Mean age (Std Dev)	60.9 (5.2)	63.0 (5.6)	62.1 (5.5)	0.149 ^b
Mean pre-operative PSA (Std Dev)	4.5 (21.4)	11.7 (7.2)	8.7 (15.1)	0.064 ^b
Mean percentage of prostate involved (Std Dev)	9.0 (10.9)	10.9 (7.1)	10.1 (7.8)	0.316 ^b
Grade group				
1 (Gleason 6)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.6%)	0.716 ^c
2 (Gleason 3 + 4)	4 (15.4%)	8 (21.6%)	12 (19.0%)	
3 (Gleason 4 + 3)	15 (57.7%)	16 (43.2%)	31 (49.2%)	
4 (Gleason 8)	1 (3.8%)	3 (8.1%)	4 (6.3%)	
5 (Gleason 9 and 10)	6 (23.1%)	9 (24.3%)	15 (23.8%)	
Lymphovascular invasion	14 (53.8%)	20 (54.1%)	34 (54.0%)	1.000 ^a
Positive margins	12 (46.2%)	19 (51.4%)	31 (49.2%)	0.799 ^a
Extraprostatic extension	20 (76.9%)	32 (86.5%)	52 (82.5%)	0.339 ^a
Seminal vesicle invasion	11 (42.3%)	16 (43.2%)	27 (42.9%)	1.000 ^a
Nodal metastasis				
pNX	11 (42.3%)	11 (29.7%)	22 (34.9%)	0.573 ^c
pN0	12 (46.2%)	20 (54.1%)	32 (50.8%)	
pN1	3 (11.5%)	6 (16.2%)	9 (14.3%)	
Hormone therapy before clinical recurrence	15 (57.7%)	15 (40.5%)	30 (47.6%)	0.208 ^a
Mean number of PSA follow-ups per year prior to initial clinical recurrence event (Std Dev)	2.77 (1.23)	3.17 (2.19)	2.82 (1.97)	0.371
Median survival without clinical recurrence (95%CI)	77 months (58.3–95.7)	41 months (14.7–67.2)	64 months (46.2–81.8)	0.244 ^d

Std Dev, standard deviation; PSA, prostate-specific antigen; 95%CI, 95% confidence interval.

^aFisher's exact test.

^bBinary regression.

^cPearson chi-square.

^dGeneralized Wilcoxon test.

grading standards. The prevalence of IDC-P did not differ between academic centers or year of diagnosis, highlighting the impact of IDCP on CR despite the absence of other dismal prognostic factors. Of note, not all cases of IDC-P were confirmed through through IHC. However, as noted by panels of expert uropathologists,²⁵ IDC-P remains foremost a histological diagnosis with routine hematoxylin and eosin stain in RP specimens. The observed discrepancies between the Gleason scores and the presence of nodal metastases at RP were mainly due to evolving indications for first-line RP, as patients from Center 2 were recruited a median 4 years earlier ($P = 0.001$). These variations are comparable to studies which assessed the effect of Gleason score changes throughout the PSA-screening era.^{26,27} When we limited center comparison to patients recruited before 2005, which conferred a comparable median year of diagnosis to both centers, studied factors no longer differed significantly (data not shown). Both groups were, therefore, combined under the assumption that they were homogeneous.

This is the first study demonstrating that time to recurrence is not impacted by IDC-P status, even if it is independently associated with

distant metastases at initial CR. Furthermore, our cohort adds to recent literature highlighting the impact of adjuvant and salvage radiation therapy on cancer-specific survival. This benefit appears to be maintained in the presence of IDC-P cancer. These results suggest that current and future clinical studies should integrate IDC-P into their treatment algorithms.

ACKNOWLEDGEMENTS

Biobanking at the CHUM is affiliated with the Canadian Tumor Repository Network (CTRNet). We thank the CHUM pathology platform of molecular pathology for performing ancillary testing for IDC-P, Jacqueline Chung for editing the manuscript, and Véronique Ouellet and Nathalie Delvoe for extracting data from the CHUM tissue biorepository. This research was supported by startup funds from the Institut du cancer de Montréal, Fonds de recherche Québec-Santé (FRQS), and CRCHUM. DT receives salary support from the FRQS (Clinical Research Scholar, Junior 1) and Prostate Cancer Canada (Movember Rising Star

Award). FS holds the University of Montreal Endowed Chair in Prostate Cancer Research and is Director of the CHUM prostate biobank. The CRCHUM receives support from the FRQS.

CONFLICTS OF INTEREST

Authors have no conflicts of interest to disclose.

ORCID

Vincent Q. Trinh  <http://orcid.org/0000-0002-3267-2843>

REFERENCES

- Humphrey PA. Intraductal carcinoma of the prostate. *J Urol*. 2015; 194:1434–1435.
- Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, Wheeler TM. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Hum Pathol*. 1998;29:1119–1123.
- Rubin MA, de La A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM. Cribriform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications. *Am J Surg Pathol*. 1998;22:840–848.
- Kato M, Tsuzuki T, Kimura K, et al. The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Mod Pathol*. 2016;29:166–173.
- Zhao T, Liao B, Yao J, et al. Is there any prognostic impact of intraductal carcinoma of prostate in initial diagnosed aggressively metastatic prostate cancer? *Prostate*. 2015;75:225–232.
- Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol*. 2015;28:457–464.
- Trudel D, Downes MR, Sykes J, Kron KJ, Trachtenberg J, van der Kwast TH. Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort. *Eur J Cancer*. 2014;50:1610–1616.
- Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, Saito AM, Sassa N, Ishida R, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate*. 2014;74:680–687.
- Roberts JA, Zhou M, Park YW, Ro JY. Intraductal carcinoma of prostate: a comprehensive and concise review. *Korean J Pathol*. 2013;47:307–315.
- Bonkhoff H, Wheeler TM, van der Kwast TH, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Cohen RJ. Intraductal carcinoma of the prostate: precursor or aggressive phenotype of prostate cancer? *Prostate*. 2013;73:442–448.
- Van der Kwast T, Al Daoud N, Collette L, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48:1318–1325.
- Shah RB, Zhou M. Atypical cribriform lesions of the prostate: clinical significance, differential diagnosis and current concept of intraductal carcinoma of the prostate. *Adv Anat Pathol*. 2012;19:270–278.
- Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380:2018–2027.
- Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol*. 2010;184:1328–1333.
- Henry PC, Evans AJ. Intraductal carcinoma of the prostate: a distinct histopathological entity with important prognostic implications. *J Clin Pathol*. 2009;62:579–583.
- Srigley JR, Zhou M, Allan R, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland v4.0.0.0. *College of American Pathologists*. 2017. Available from: http://www.cap.org/web/oracle/webcenter/portalapp/pagehierarchy/cancer_protocol_templates.jspx?_adf.ctrl.state=i6f2zyq5p_9_afrLoop=481147013012490
- Epstein JI, Srigley J, Grignon D, Humphrey P. Association of Directors of A, Surgical P. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma. *Hum Pathol*. 2007;38:1305–1309.
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol*. 2015;40:244–252.
- Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*. 2006;19:1528–1535.
- Magers M, Kunju LP, Wu A. Intraductal carcinoma of the prostate: morphologic features, differential diagnoses, significance, and reporting practices. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:1234–1241.
- Bernard B, Sweeney CJ. Management of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2015;16:14.
- Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol*. 2016;29:630–636.
- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol*. 2009;181:956–962.
- Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66:243–250.
- Varma M, Egevad L, Algaba F, et al. Intraductal carcinoma of prostate reporting practice: a survey of expert European uropathologists. *J Clin Pathol*. 2016;69:852–857.
- Fossati N, Passoni NM, Moschini M, et al. Impact of stage migration and practice changes on high-risk prostate cancer: results from patients treated with radical prostatectomy over the last two decades. *BJU Int*. 2016;117:740–747.
- Pierorazio PM, Ross AE, Han M, Epstein JI, Partin AW, Schaeffer EM. Evolution of the clinical presentation of men undergoing radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2012;109:988–993.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Trinh VQ, Sirois J, Benzerdjeb N, et al. The impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival. *The Prostate*. 2018;78:697–706. <https://doi.org/10.1002/pros.23513>

Matériel supplémentaire 1. Trinh VQ, Sirois J, Benzerdjeb N, Mansoori BK, Grosset AA, Albadine R, Latour M, Mes-Masson AM, Hovington H, Bergeron A, Ladouceur M, Fradet Y, Saad F, Trudel D. The impact of intraductal carcinoma of the prostate on the site and timing of recurrence and cancer-specific survival. *Prostate*. 2018 Jul;78(10):697-706. Avec permission de Wiley.