



**HAL**  
open science

# Impact de l'énucléation endoscopique de la prostate au laser pour symptômes du bas appareil urinaire sur la surveillance active pour cancer de prostate

Charly Bâcle

► **To cite this version:**

Charly Bâcle. Impact de l'énucléation endoscopique de la prostate au laser pour symptômes du bas appareil urinaire sur la surveillance active pour cancer de prostate. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04761231

**HAL Id: dumas-04761231**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04761231v1>**

Submitted on 31 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
UFR SANTE**

Année : 2024

N° : 2024LARE080M

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Impact de l'énucléation endoscopique de la prostate au laser Holmium  
pour symptômes du bas appareil urinaire sur la surveillance active pour  
cancer de prostate**

Présentée et soutenue publiquement le *17 octobre 2024* à 18h

À La Réunion

**Par Charly Bâcle**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur GIGANTE Marc**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeure FIARD Gaëlle**

**Monsieur le Docteur FASSI-FEHRI Hakim**

**Monsieur le Docteur RENGER Benoit**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur SEIZILLES-DE-MAZANCOURT Emilien**

## Liste des universitaires

AH-PINE Franck Anatomie et cytologie pathologiques AHU

BENOIS Marine Chirurgie viscérale et digestive CCU-AH

BERTOLOTI Antoine Dermatologie et vénéréologie PU-PH

BOUKERROU Malik Gynécologie-Obstétrique PU-PH

BRAUNBERGER Henri Chirurgie thoracique et cardiovasculaire PU-PH

BUN René Santé publique - Épidémiologie AHU

COURET David Anesthésie-Réanimation PU-PH

DER KASBARIAN Raphaël Psychiatrie CCU-AH

DOUCET Willelm Anesthésie-Réanimation CCU-AH

DUMEZ Jessica Médecine générale CCU-MG

ÉBRAN Nathalia Médecine d'urgence CCU-AH

FRANCO Jean-Marc Médecine générale PU-MG

GAILLARD Patrick Médecine générale PA-MG

GARRIGOS Thomas Biologie médicale - Bactériologie AHU

GASQUE Philippe Immunologie PU-PH

GAZAILLE Virgile Pneumologie PA-PH

GIGANTE Marc Urologie PU-PH

GIRERD Rémi Médecine d'urgence PA-PH

GOMARD Philippe Médecine générale PA-MG

GUÉRIN Vincent Médecine générale CCU-MG

HUIART Laetitia Santé publique - Épidémiologie PU-PH

IACOBELLI Silvia Pédiatrie PU-PH

JABOT Julien Médecine intensive - Réanimation PA-PH

KAMUS Laure Biologie médicale - Microbiologie AHU

KASSIR Radwan Chirurgie viscérale et digestive PU-PH

KHETTAB Mohamed Oncologie PA-PH

LAIR Thomas Anesthésie-Réanimation CCU-AH

LEKIEFFRE Maud Maladies infectieuses et tropicales CCU-AH

LERUSTE Sébastien Médecine générale MCU-MG

LEVY Yael Pédiatrie MCU-PH

LOUBARESSE-VICTOR Coralie Médecine générale CCU-MG

MAILLOT Cédric Chirurgie orthopédique et traumatologie MCU-PH

MARIMOUTOU Catherine Santé publique - Épidémiologie PA-PH

MILTGEN Guillaume Biologie médicale MCU-PH

MONIN Frédéric Médecine générale CCU-MG

MOREL Godelieve Génétique CCU-AH

NOBÉCOURT Estelle Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition PU-PH

PALMA Vanessa Médecine générale MCA-MG

RAFFRAY Loïc Médecine interne PU-PH

RIQUEL Line Médecine générale PA-MG

ROY-DORAY Bérénice Génétique PU-PH

SAUVAT Frédérique Chirurgie infantile PU-PH

SIMONSON Mathilde Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition CCU-AH

SPODENKIEWICZ Michel Psychiatrie MCU-PH

TRAN Phuong Lien Gynécologie-Obstétrique MCU-PH

VACHER-COPONAT Henri Néphrologie PU-PH

VAGNER Damien Médecine interne CCU-AH

VON THEOBALD Peter Gynécologie-Obstétrique PU-PH

WALKER Philippe Médecine générale PA-PH

WINER Arnaud Anesthésie-Réanimation PA-PH

# Table des matières

Liste des universitaires.....	2
Table des matières.....	5
Sommaire des tableaux et figures.....	7
Abréviations.....	8
Préambule.....	9
Cancer de la Prostate (CaP).....	9
Epidémiologie.....	9
Pathogenèse.....	9
Classifications.....	10
Surveillance Active (SA).....	11
Rationnel et stratégie.....	11
Critères d'inclusion.....	12
Modalité du suivi.....	14
Interruption de la surveillance active.....	15
Hypertrophie Bénigne de Prostate (HBP).....	16
Définition.....	16
Epidémiologie.....	16
Prise en charge.....	16
Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP).....	17
Justificatif de l'étude.....	19
Article original.....	20
Abstract.....	22
Introduction.....	24
Methods.....	25
Results.....	28
Discussion.....	38

Conclusion.....	45
References.....	46
Discussion.....	49
Bibliographie.....	51
Annexes.....	53
Classification TNM 2016.....	53
Score IPSS.....	54
Technique chirurgicale de l'HoLEP « en 3 lobes » selon Gilling.....	55
Avis du Comité Scientifique et Éthique des HCL.....	56
Serment d'Hippocrate.....	57
Résumé.....	58

# Sommaire des figures et tableaux

## Préambule

<b>Figure 1</b> : Anatomie zonale de la prostate.....	10
<b>Figure 2</b> : Groupes pronostiques pour les cancers de prostate localisés selon les recommandations EAU et NCCN.....	11
<b>Figure 3</b> : Recommandations nationales de la surveillance active.....	15
<b>Figure 4</b> : Vue per-opératoire d'une procédure par HoLEP, avant (A) et après (B) énucléation.....	18

## Article original

<b>Figure 1</b> : Flowchart .....	28
<b>Figure 2</b> : Probability of remaining on Active Surveillance throughout the follow-up period (in months).....	32
<b>Figure 3</b> : Evolution of PSA levels in HoLEP group .....	35
<b>Figure 4</b> : Distribution of patients according to PI-RADS score on pre- and postoperative mpMRI.....	36
<b>Table 1</b> : Characteristics at baseline.....	29
<b>Table 2</b> : Oncological outcomes at the latest follow-up.....	30
<b>Table 3</b> : Oncological characteristics within the HoLEP group.....	33
<b>Table 4</b> : Functional outcomes : a subgroup analysis.....	37



# Abréviations

<b>AVH</b>	Adénomectomie Voie Haute
<b>CaP</b>	Cancer de la Prostate
<b>CCAFU</b>	Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie
<b>ECR</b>	Essai Contrôlé Randomisé
<b>EIQ</b>	Ecart Inter Quartile
<b>GG</b>	Groupe de Grade de Gleason selon l' <i>ISUP</i>
<b>HBP</b>	Hypertrophie Benigne de Prostate
<b>HCL</b>	Hospices Civils de Lyon
<b>HoLEP</b>	Holmium Laser Enucleation of the Prostate
<b>IPSS</b>	International Prostate Symptom Score
<b>IRMmp</b>	Imagerie par Résonance Magnétique Multiparamétrique
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>PI-RADS</b>	Prostate Imaging–Reporting and Data System
<b>PBP</b>	Ponction Biopsie Prostatique
<b>PR</b>	Prostatectomie Radicale
<b>PSA</b>	Prostate Specific Antigen
<b>PSA-D</b>	Densité de PSA
<b>QoL-IPSS</b>	Quality of Life – Score de gêne lié aux symptômes urinaires
<b>RTUP</b>	Résection Trans Urétrale de Prostate
<b>SA</b>	Surveillance Active
<b>TR</b>	Toucher Rectal
<b>TUBA</b>	Trouble Urinaire du Bas Appareil
<b>ZP</b>	Zone Périphérique
<b>ZT</b>	Zone de Transition

# Préambule

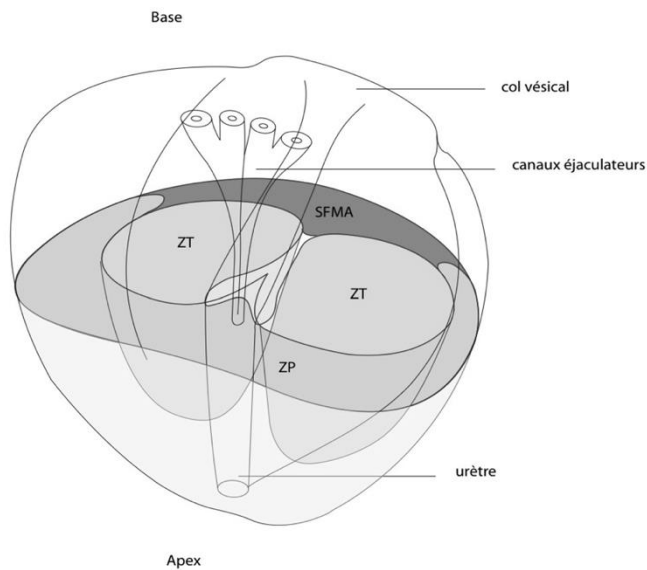
## Cancer de la Prostate (CaP)

### Épidémiologie

Le CaP est le cancer de l'homme le plus fréquent, estimé à plus de 1 400 000 nouveaux cas et 375 000 décès à travers le monde en 2020. En France, 59 885 nouveaux cas ont été recensés en 2018, entraînant environ 8 100 décès, avec un âge médian au décès de 83 ans (données InCa). Les séries autopsiques rapportent une prévalence de 5 % [IC 95 % : 3-8 %] avant 30 ans, avec une augmentation de l'odds ratio de 1,7 par décennie pour atteindre 59 % [48-71] après 79 ans [1]. L'essai ProtecT a récemment rapporté un taux de mortalité spécifique du CaP localisé de 2,7 % après 15 ans de suivi, sans différence significative entre les groupes de traitement [2]. Ces résultats soulignent l'importance d'éviter le surtraitement des formes indolentes de la maladie.

### Pathogenèse

Le dépistage du CaP est individuel et se fait par toucher rectal (TR) et dosage sanguin du Prostate Specific Antigen (PSA) selon les recommandations de l'association française d'urologie [3]. Le CaP est au diagnostic le plus souvent localisé [4]. Histologiquement, l'adénocarcinome prostatique est à différencier de l'hyperplasie adéno-myo-fibromateuse de la zone de transition (ZT) par le caractère prolifératif des cellules épithéliales prostatiques, généralement aux dépens de la zone périphérique (ZP) de la glande (*Figure 1*). Le *primum movens* de la carcinogenèse se situe au niveau des extrémités des acinis glandulaires sous forme de lésions précancéreuses (*Prostatic Intraepithelial Neoplasia*) avant de gagner en volume et en agressivité au sein du stroma fibromusculaire. La ZT est le siège de 25 à 30 % des cancers sur les pièces de prostatectomie radicale, avec des pronostics considérés comme plus favorables [5].



**Figure 1** : Anatomie zonale de la prostate

(Académie nationale de médecine)

## Classifications

Le niveau de différenciation sur les ponctions biopsies prostatiques (PBP) est classé selon le groupe de grade (GG) proposé par l'ISUP (*International Society of Urological Pathology*). Ce score, variant de 1 à 5, est une évolution de la classification initialement proposée par Gleason en 1966, obtenu en additionnant le grade le plus représenté au grade secondaire le plus élevé. Les lésions GG 1 (Gleason 3+3) et GG 2 (Gleason 3+4) sont considérées à risque bas et intermédiaire respectivement.

Le PSA est la protéine spécifique de l'épithélium prostatique, dont le dosage varie peu d'un laboratoire à l'autre. Le PSA n'étant pas spécifique du CaP, son taux plasmatique est corrélé à la fois à la masse tumorale et au volume de la glande prostatique. Il s'agit d'un paramètre d'intérêt en pratique clinique, utilisé tant pour le dépistage que pour le suivi du CaP.

Le TR permet d'établir le stade clinique qui repose sur la classification TNM

(annexe 1)

D'Amico a proposé une classification en trois groupes pronostiques, en se basant sur les données histologiques des biopsies systématisées (score de Gleason) associées aux

données du TR et au taux de PSA, actuellement utilisée dans les recommandations de l'European Association of Urology [6]. Plus récemment, le National Comprehensive Cancer Network a révisé cette classification en subdivisant les catégories, permettant de réduire l'hétérogénéité au sein de ces trois groupes (Figure 2) [7].

**Figure 2 :** Groupes pronostiques des cancers de la prostate localisés selon les recommandations EAU et NCCN [6,7]

EAU [1]					
Low-risk		Intermediate-risk		High-risk	
cT1-2a and PSA <10 ng/ml and ISUP grade 1 [GS <7]		cT2b or PSA 10-20 ng/ml or ISUP grade 2/3 [GS 7]		cT2c or PSA >20 ng/ml or ISUP grade 4/5 [GS >7]	
				cT3-4 or cN+ any PSA any ISUP grade [any GS]	
NCCN [2]					
Very low-risk	Low-risk	Intermediate-risk		High-risk	Very high-risk
cT1c and PSA <10 ng/ml and ISUP grade 1 and <3 positive biopsy cores, ≤50% cancer per core	cT1-2a and PSA <10 ng/mL and ISUP grade 1	<b>Favourable intermediate</b> ISUP grade 1/2 and <50% positive biopsy cores and 1 risk factor: cT2b-c, PSA 10-20 ng/mL or ISUP grade 2/3	<b>Unfavourable intermediate</b> ISUP grade 3 and/or ≥50% positive biopsy cores and/or 2 or 3 risk factors: cT2b-c, PSA 10-20 ng/mL or ISUP grade 2/3	cT3a or PSA >20 ng/ml or ISUP grade 4/5	cT3b-cT4 and/or primary Gleason pattern 5 and/or >4 cores with ISUP grade 4/5 and/or 2 or 3 high risk features

## Surveillance Active (SA)

### Rationnel et stratégie

La SA est une modalité thérapeutique validée, au niveau national et international, dans le CaP localisé à faible risque. Elle intervient dans un contexte de sur-diagnostic de CaP, à l'ère du dépistage par PSA des cancers cliniquement non significatifs. Cette stratégie est étayée par de nombreuses études de grande ampleur ayant montré des taux de mortalité spécifique liés au cancer de la prostate très faible, après un suivi prolongé :

- L'essai ProtecT incluant plus de 1 600 patients randomisés entre traitement radicale (Prostatectomie Radicale (PR) ou radiothérapie) et monitoring actif,

rapporte un taux de décès spécifique à 15 ans de suivi de 3,1% dans le groupe monitoring actif, non significativement différent des bras radiothérapie et prostatectomie radicale [2].

- La cohorte multicentrique PASS regroupant 2 155 patients suivis en SA pour un cancer de prostate de faible risque, a montré après 10 ans de suivi, un taux de survie sans progression ni traitement de 49%, 2% d'évolution métastatique et 1% de décès lié au cancer de la prostate. Le traitement différé à la progression n'était pas associé à de mauvaises évolutions carcinologiques [8].
- Récemment, Paudel et al. ont publié les résultats du registre MUSIC portant sur plus de 4 000 patients avec un CaP de risque intermédiaire favorable selon la classification NCCN, traités par PR immédiate ou SA et PR à la progression. Après 5 ans de suivi, plus de la moitié des patients du groupe SA étaient toujours surveillés. Le traitement différé à la progression n'était pas associé à de mauvaises évolutions carcinologiques à court terme [9].

La SA se positionne ainsi comme une modalité de traitement curative, permettant d'éviter le surtraitement des formes tumorales peu agressives tout en gardant la possibilité de recourir à des traitements invasifs et potentiellement iatrogènes tel que la PR et la radiothérapie en cas de progression tumorale, en restant dans la fenêtre de curabilité. Il s'agit de la stratégie thérapeutique de référence au stade de CaP localisé à faible risque [3]. Le surtraitement des CaP à faible risque ayant des conséquences autant économiques que sur la qualité de vie [10].

La SA s'appuie sur un triptyque : sélection des patients, protocole de suivi strict, et traitement différé à la progression.

### **Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion dans les protocoles de SA varient selon les études et ne sont pas les mêmes au niveau national et international. Les recommandations nationales basent

les critères d'inclusion sur les données cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques :

- PSA < 10ng/mL
- PSA-D < 0,2 ng/mL/cc
- Stade clinique non palpable, ou atteinte d'un seul lobe (T1c ou T2a)
- Maximum 2 biopsies positives
- GG 1

Au niveau européen, devant l'hétérogénéité des critères d'inclusion dans les études et en l'absence d'essai contrôlé randomisé (ECR), un groupe de travail a établi un consensus proposant la présence des critères suivant comme éligible à la SA : GG 1, les stade cliniques cT1c ou cT2a, les PSA < 10 ng/mL et PSA-D < 0.15 ng/mL/cc. Ce groupe de travail n'émet pas de recommandation quant aux données des biopsies comme critère d'inclusion pour la surveillance active [11]. À la suite de la publication de plusieurs revue systématique de fort niveau de preuve [12, 13], ce consensus a étendu les critères d'éligibilités aux patients porteurs d'un cancer de risque intermédiaire favorable, à bas volume, également adopté dans les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology [14] :

- GG 2 avec < 10 % de grade 4
- PSA-D basse
- Stade clinique  $\leq$  cT2b
- PSA < 20 ng/mL
- $\leq$  3 biopsies systématiques positives
- $\leq$  50% d'invasion sur les biopsies systématiques

Il est admis qu'une maladie extensive à l'Imagerie Magnétique Multiparamétrique (IRMmp) contre-indique la réalisation d'une SA, sans toutefois proposer de définition formelle.

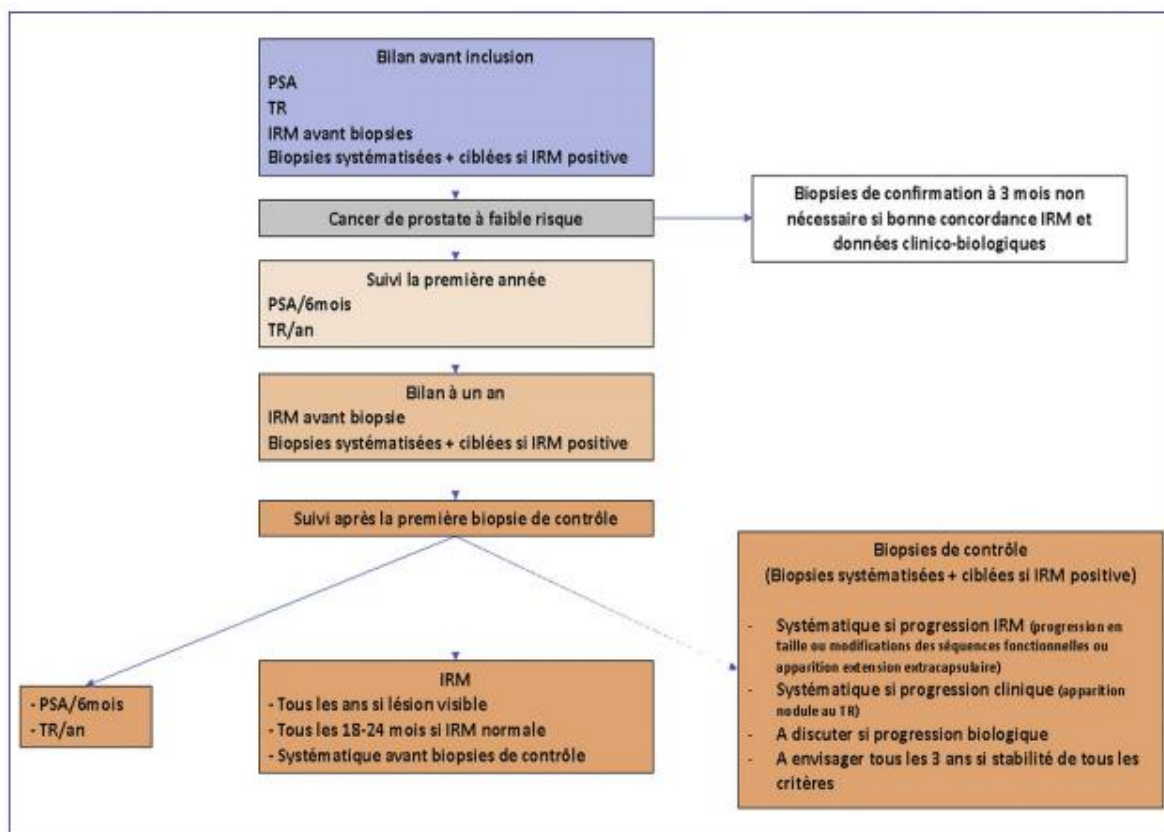
Parmi les autres critères d'exclusion de la SA, on retrouve les histologies GG  $\geq$  3, à composante intra-ductale et cribriforme, sarcomatoïde et le carcinome à petites cellules.

Il convient de rappeler que la SA ne s'adresse pas aux patients atteints d'un CaP localisé à faible risque, asymptomatiques, et dont l'espérance de vie en raison de comorbidités est inférieure à 10 ans. Cette population relevant préférentiellement d'une stratégie de « Watchful Waiting » adaptée à chaque patient.

### Modalités du suivi

À l'échelon européen, en l'absence d'ECR, les recommandations s'appuient sur le consensus DETECTIVE qui propose la réalisation d'un dosage du PSA tous les 6 mois ainsi qu'un TR annuellement (pouvant être omis en cas de stabilité de l'IRMmp) [11]. Des biopsies de contrôle sont à réaliser dans les 18 mois suivant le diagnostic. Les biopsies de suivi doivent être répétées tous les 2 à 3 ans, celles-ci doivent être systématisées. La progression à l'IRMmp étant fortement corrélée à la progression histopathologique [15], la progression à l'IRMmp indique la réalisation de biopsies de suivi. En cas de stabilité des taux de PSA, de la PSA-D et de l'imagerie, il est possible de s'affranchir des biopsies de suivi. Une IRMmp et des biopsies de réévaluation doivent être réalisées en cas de temps de doublement du PSA  $<$  3 ans. L'utilisation de l'IRMmp seule comme outil de surveillance expose les patients à un taux élevé de progression histologique non diagnostiqué par l'imagerie.

À l'échelon national, les modalités de SA éditées par le CCAFU sont résumées dans la *Figure 3*.



**Figure 3 :** Recommandations nationales de la Surveillance Active [3]

### Interruption de la surveillance active

La poursuite de la SA est une décision conjointe entre le patient et le praticien, qui doit fournir des informations claires et appropriées sur les bénéfices et les risques associés. Cette décision résulte d'une discussion prenant en compte les souhaits et attentes du patient, ainsi que son état général et ses comorbidités.

L'instauration d'un traitement actif se discute devant l'aggravation d'un des critères de SA. À ce jour, cette décision nécessite une confirmation histologique, la modification isolée à l'IRM ou du PSA n'étant pas suffisante pour attester de la progression. Les recommandations du CCAFU proposent de débuter un traitement actif dès l'apparition d'un GG  $\geq 2$  sur les PBP. Au niveau européen, il n'existe pas de consensus pour définir le seuil histopathologique d'interruption de SA, cependant la revue systématique de Willemse et al. suggère de reclassifier les patients ayant du GG  $\geq 2$  associé à une atteinte de plus de 3 biopsies ou bien  $> 50\%$  d'invasion tumoral sur un prélèvement [16].



Par ailleurs, un état anxieux réactionnel à la présence d'un cancer perçu comme « non traité » est reconnu comme une cause valide d'interruption de la SA, en cas d'inefficacité des mesures de soutien. Toutefois, des études récentes rapportent des taux similaires de dépression et d'anxiété entre les patients bénéficiant d'un traitement actif et ceux sous surveillance pour leur CaP [17].

## **Hypertrophie Bénigne de Prostate (HBP)**

### **Définition**

L'hypertrophie bénigne de la prostate est la première cause d'obstruction sous-vésicale, responsable de troubles urinaires du bas appareil (TUBA). Cette pathologie regroupe des définitions cliniques (troubles urinaires du bas appareil, auto-questionnaires, EDR), paracliniques (débitmétrie, échographie) et histologiques (hyperplasie adéno-myofibromateuse de la zone de transition et péri-urétrale). La conjonction de ces trois critères est rarement rapportée dans la littérature.

### **Épidémiologie**

L'épidémiologie de l'HBP est ainsi difficile à évaluer en l'absence de définition consensuelle entre les différentes publications. On estime qu'entre 60 et 80 % des hommes de plus de 50 ans présentent des troubles mictionnels. En 2005, plus de 386 000 nouveaux patients ont été inclus dans la base de données française OBSERVAPUR ; parmi eux, 95,18% ont reçu un traitement médical contre 4,82% traités chirurgicalement [18].

### **Prise en charge**

Cette pathologie, connue depuis le XVIe siècle, a longtemps été traitée de manière palliative par cathétérisme pour vidanger la vessie. La chirurgie n'est apparue que plus tard,

avec la description de l'exérèse d'un lobe médian par Amussat en 1831 lors d'une opération de taille vésicale. La technique d'adénomectomie par voie haute (AVH) s'est ainsi développée avant d'être supplantée par les techniques utilisant les voies naturelles, à partir des années 1980. La résection transurétrale de la prostate (RTUP) s'établissant dès lors comme le gold standard de la prise en charge chirurgicale jusqu'à nos jours.

Lors de l'apparition de troubles urinaires du bas appareil (TUBA) associés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), il est conseillé de mettre en œuvre des mesures comportementales et hygiéno-diététiques. La surveillance est de mise en cas de gêne peu importante.

Les thérapeutiques pharmacologiques se discutent pour des symptômes modérés à sévères ( $7 < \text{IPSS} < 35$ ), ayant un retentissement sur la qualité de vie (*annexe 2*). En cas d'échec ou d'intolérance au traitement pharmacologique, une solution chirurgicale peut être proposée.

La chirurgie s'impose d'emblée dans les cas suivants : rétention aiguë à répétition malgré traitement par  $\alpha$ -bloquants, rétention aiguë avec échec de sevrage de sonde, infection urinaire récidivante, hématurie macroscopique récidivante, incontinence urinaire par regorgement, lithiase vésicale, insuffisance rénale obstructive [19].

La prise en charge chirurgicale de l'HBP repose sur cinq principales techniques : la résection endoscopique, l'énucléation (endoscopique, ouverte ou mini-invasive), la vaporisation, les techniques ablatives alternatives (Aquabeam, embolisation des artères prostatiques, Rezum), ainsi que les techniques non ablatives, telles que les implants intra-prostatiques.

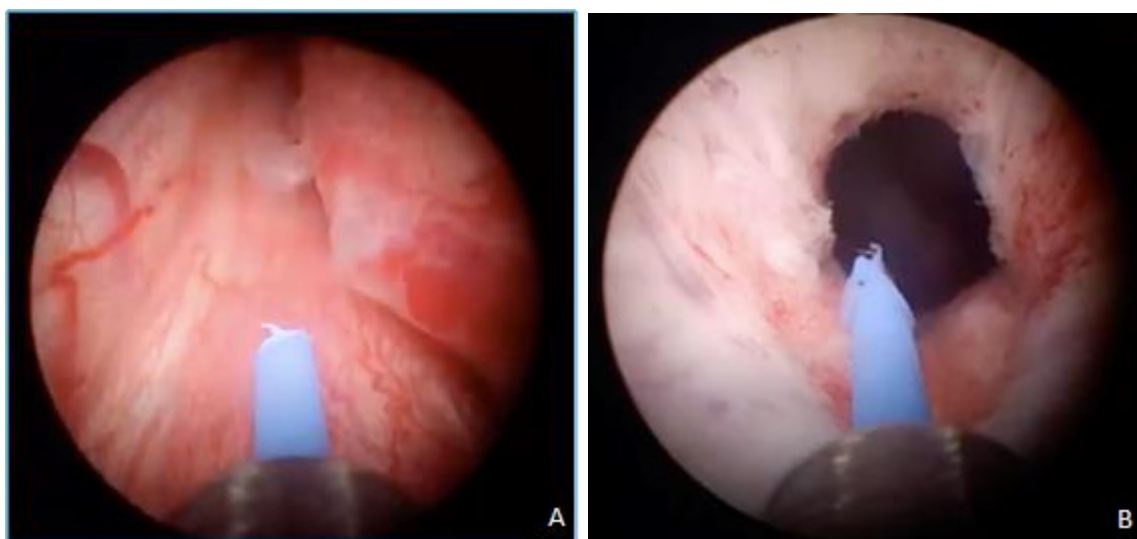
### **Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP)**

La première description de l'énucléation endoscopique au laser Holmium de la prostate ou Holmium Laser Enucleation of the Prostate, remonte à 1995 en Nouvelle-Zélande par Peter Gilling et Marc Fraundorfer.

Cette technologie repose sur une énergie laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) pulsée, de longueur d'onde 2 100 nm (infrarouge) délivrée aux tissus par une fibre de silice de 550 à 1 000  $\mu\text{m}$  de diamètre, permettant la section et l'hémostase

des tissus. Les paramètres utilisés pour l'énucléation endoscopique de prostate se situent autour de 1,5 joules et 60 hertz, soit une puissance d'environ 90 watts. Une irrigation par sérum physiologique est nécessaire pendant le temps d'énucléation et de morcellation.

La technique chirurgicale décrite par Gilling est une énucléation en 3 blocs (*annexe 3*) [20]. Des variantes ont ensuite émergé avec les techniques en 2 blocs et en monobloc. Le principe de ces techniques est d'énucléer par voie endoscopique rétrograde l'adénome dans le plan de l'AVH, c'est-à-dire entre la ZT et la ZP, puis de le repousser dans la vessie et le morceler mécaniquement pour pouvoir l'en extraire (*Figure 4*). Les tissus retirés sont ensuite envoyés pour analyse anatomopathologique. La technique opératoire est similaire chez les patients indemnes et ceux atteints d'un CaP.



**Figure 4** : Vue per-opératoire d'une procédure par HoLEP, avant (A) et après (B) énucléation

Les résultats péri-opératoires, fonctionnels et de sécurité de l'HoLEP ont fait l'objet de nombreuses comparaisons avec ceux de la RTUP. La méta-analyse de Zhong publiée en 2019, incluant 11 ECR retrouve les résultats suivants [21] :

En péri-opératoire, l'HoLEP a de meilleurs résultats sur la durée d'hospitalisation, sur la durée de cathétérisme post-opératoire et sur l'estimation des pertes sanguines, malgré une durée opératoire supérieure. Au niveau fonctionnel, il existe une amélioration du débit urinaire maximum et du résidu post-mictionnel à 1 an post-opératoire sans différence

statistiquement significative sur le score IPSS et le QoL-IPSS. Sur le plan de la sécurité, l'énucléation présente moins de risque de transfusion mais un risque de dysurie transitoire plus élevé. Les taux de recathétérisation, de sténose urétrale, de perforation capsulaire et d'incontinence transitoire et persistante ne sont pas statistiquement différents. Les résultats fonctionnels de l'HoLEP sont stables dans le temps.

Les sociétés savantes française et européenne recommandent cette technique en première intention pour les volumes prostatiques > 30 g en alternative aux techniques conventionnelles de désobstruction telles que la RTUP, l'incision cervicoprostatique (ICP) ou l'adénomectomie par voie haute (AVH) [22,23].

## **Justificatif de l'étude**

La présence de TUBA en lien avec une HBP concernerait approximativement la moitié des patients suivis en SA pour un CaP, dont une minorité nécessitera une désobstruction chirurgicale [24]. A l'heure où le traitement chirurgical du CaP localisé de faible risque par PR est considéré comme disproportionné au regard de l'agressivité de la tumeur, l'HoLEP s'impose comme la technique mini invasive de référence pour améliorer les TUBA. Ainsi, se pose la question de l'impact de l'HoLEP sur les paramètres biologiques, radiologiques et anatomopathologiques utiles à la poursuite de la SA ainsi que sur le devenir oncologique notamment en cas de progression tumorale documentée.

La littérature est à ce jour relativement pauvre à ce sujet, avec des durées de suivi insuffisantes. L'étude EPSACAP vise à documenter l'impact de l'énucléation endoscopique de la prostate au laser Holmium pour symptômes du bas appareil urinaire sur la surveillance active pour cancer de prostate.

# Article Original

**Title:** Impact of Holmium Laser Enucleation of the Prostate on Active Surveillance for Prostate Cancer in Patients with Lower Urinary Tract Symptoms

**Authors:** Charly Bâcle <sup>1</sup>, Emilien Seizilles De Mazancourt <sup>2</sup>, Nadia Abid <sup>2</sup>, Alain Ruffion <sup>3</sup>, Olivier Rouvière <sup>4</sup>, Marc Colombel <sup>2</sup>, Hakim Fassi-Fehri <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de Chirurgie Urologique, CHU de la Réunion, site Sud - Avenue François Mitterrand, 97448, Saint-Pierre (La Réunion)

<sup>2</sup> Département d'Urologie et Chirurgie de la Transplantation, Hôpital Edouard Herriot Hospices Civils de Lyon - 5 place d'Arsonval, 69437, Lyon (France)

<sup>3</sup> Service D'urologie Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69002 Lyon, (France)

<sup>4</sup> Département d'Imagerie Médicale et Interventionnelle, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon - 5 place d'Arsonval, 69437, Lyon (France)

**Keywords:** Active Surveillance, Benign Prostatic Hyperplasia, Holmium Laser Enucleation of the Prostate, Prostate Cancer

**Corresponding author :** Bâcle Charly, Département de Chirurgie Urologique (site Sud), CHU de la Réunion - Avenue François Mitterrand, 97448, Saint-Pierre (France). Contact: charly.bacle@gmail.com. Phone number: +33 6 33 14 74 48.

**Data availability statement:** Data were generated at Hospital Edouard Herriot (Hospices civils de Lyon). Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval statement:** Institutional review board approval was obtained for this study.

**Clinical trial registration:** CNIL number 24-5016

**Patient consent statement:** A validated study information notice was sent by postal mail to each patient, with the option to decline participation.

**Mailing contact:** Charly Bâcle : charly.bacle@gmail.com; Emilien Seizilles De Mazancourt : emilien.mazancourt@hotmail.fr ; Nadia Abid : nadia.abid@chu-lyon.fr ; Alain Ruffion : alain.ruffion@chu-lyon.fr; Olivier Rouvière : olivier.rouviere@chu-lyon.fr; Marc Colombel: marc.colombel@chu-lyon.fr; Hakim Fassi-Fehri : hakim.fassi-fehri@chu-lyon.fr

## Abstract

**Background:** Active surveillance (AS) is a recommended strategy for low- or favorable intermediate-risk prostate cancers (PCa), avoiding more invasive treatments. However, the concurrent development of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) may necessitate holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). This study aims to evaluate the impact of HoLEP on patients under AS for PCa.

**Methods:** Medical records of patients under AS for PCa diagnosed between 2010 and 2023 were retrospectively reviewed. Patients with a life expectancy of more than 10 years and a follow-up of at least one year were included. Functional and oncological outcomes, as well as follow-up data (PSA levels, PSA density, mpMRI, prostate biopsies), were collected. Patients who underwent HoLEP were compared to those who did not. The primary endpoint was discontinuation of AS.

**Results:** A total of 310 patients under AS were included, of whom 62 (20%) underwent HoLEP. Prostate volume was higher in the HoLEP group than in the non-operated group (70 vs. 50 g,  $p < 0.0001$ ), and PSA density was lower (0.09 vs. 0.12  $p < 0.0001$ ). The median enucleated volume was 62 mL (IQR 34-85). Grade group (GG) 1 and 2 prostate cancer was identified in enucleated pathology in 17 (27%) and 3 (5%) patients, respectively. No patient had a GG lesion  $\geq 3$  on the enucleated pathology. The rate of AS discontinuation was 18% in the HoLEP group versus 56% in the control group ( $p < 0.01$ ). At last follow-up, PSA and PSA

density were significantly lower in the HoLEP group (2 vs. 7.7  $p < 0.0001$  and 0.06 vs. 0.14  $p < 0.0001$ , respectively).

**Conclusion:** Performing HoLEP in patients under AS for PCa with LUTS due to BPH may reduce the risk of deferred treatment without altering oncological outcomes or future treatment options. HoLEP significantly impacts AS parameters, modifying patient monitoring. Further studies are needed to confirm these findings and establish appropriate follow-up protocols.

### List of abbreviations

<b>AS</b>	Active Surveillance
<b>BPH</b>	Benign Prostatic Hyperplasia
<b>GG</b>	Grade Group
<b>HIFU</b>	High-Intensity Focused Ultrasound
<b>HoLEP</b>	Holmium Laser Enucleation of the Prostate
<b>IPSS</b>	International Prostate Symptom Score
<b>LUTS</b>	Lower Urinary Tract Symptoms
<b>mpMRI</b>	Multiparametric Magnetic Resonance Imaging
<b>PBx</b>	Prostate Biopsies
<b>PCa</b>	Prostate Cancer
<b>PI-RADS</b>	Prostate Imaging–Reporting and Data System
<b>PSA</b>	Prostate Specific Antigen
<b>PSA-D</b>	PSA Density
<b>PVR</b>	Post-Void Residual volume (mL)
<b>Qmax</b>	Maximum flow rate (mL/s)
<b>RP</b>	Radical Prostatectomy
<b>TURP</b>	Transurethral Resection of the Prostate



## Introduction

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) and Prostate Cancer (PCa) are two common conditions in men, with a prevalence that increases with age. It is admitted that after the age of 50, half of the men will experience symptomatic BPH, while PCa is the most common cancer among men <sup>[1,2]</sup>. Recent epidemiological data, based on the Global Burden of Disease methodology, estimate that BPH and PCa are the leading urological conditions contributing to the loss of healthy life <sup>[3]</sup>.

Active surveillance (AS) is a validated and recommended approach for PCa, particularly in patients with low- or favorable intermediate-risk disease. This conservative strategy avoids the negative effects of overtreatment secondary to radical prostatectomy (RP) or radiotherapy, however patients can have associated BPH and are at risk of low urinary tract symptoms (LUTS). Approximately one in two patients under AS is likely to have symptomatic BPH <sup>[4]</sup>. In these cases, if medical therapy of BPH proves ineffective or is poorly tolerated, the question arises of offering a minimally invasive and effective surgical intervention aimed at relieving obstruction. This technique should not alter oncological outcomes, allow the pursuit of AS, and should not compromise the possibility of performing any subsequent cancer-specific treatments, in the event of disease progression. Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) is one of the effective and low-morbidity treatments for BPH, which is validated and recommended for prostates larger than 30 grams, when medical treatments are unsuccessful. Thus, HoLEP can be offered to manage obstructive urinary symptoms and improve quality of life; nevertheless, its oncological consequences have not been well-studied in patients undergoing AS.

We aimed to assess the rate of discontinuation of AS at the most recent follow-up, comparing patients who underwent surgery (HoLEP group) and those who did not (control group). The secondary objectives were the evaluation of the impact of HoLEP on parameters monitored during AS: total Prostate-Specific Antigen (PSA) and PSA density (PSA-D) levels, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and prostate biopsies (PBx) comparing pre- and postoperative outcomes.

## **Methods**

### **Population**

A single-institutional retrospective study assessing the medical records of patients followed at an academic center for low- or favorable intermediate-risk PCa, who underwent an AS protocol between 2010 and 2023, was performed. Patients under 75 years of age, with a life expectancy of more than 10 years and a minimum follow-up of one year were selected. Patients who did not undergo a re-evaluation biopsy during the AS period, as well as those participating in a clinical research protocol were excluded. Each case was discussed during an oncological multidisciplinary meeting. The selection criteria for AS were the low- and intermediate favorable-risk group according to the *National Comprehensive Cancer Network* guidelines : clinical stage T1c or T2a, ISUP grade group (GG) 1 on PBx, serum PSA level below 10 ng/mL ; and clinical stage T2b, GG 2, serum PSA level between 10 and 20 ng/mL,  $\leq 3$  positive systematic biopsies and  $\leq 50\%$  tumor involvement in systematic biopsies, respectively <sup>[5]</sup>. The HoLEP group consisted of patient who underwent a HoLEP procedure during the AS period and the control group consisted of those who did not.

## **Procedure**

HoLEP was indicated for LUTS refractory to medical treatment or complicated BPH (acute retention, urinary tract infection, bladder stone or recurrent hematuria) with a prostate volume > 30 grams, according to the European Association of Urology (EAU) guidelines <sup>[6]</sup>. Prostatic enucleation was performed under general or spinal anesthesia using a retrograde endoscopic approach with a Holmium laser, following the original technique described by Gilling <sup>[7]</sup>. The prostatic lobes were morcellated, aspirated, and sent for histopathological analysis. The procedure was performed by experienced practitioners. Each case was discussed during a functional multidisciplinary meeting. Patients were informed that the endoscopic treatment was not intended to treat the prostate cancer and agreed with the treatment plan.

## **Outcome Measures**

PSA levels and PSA-D were collected at initial diagnosis and at the latest follow-up. In the HoLEP group, PSA levels were recorded preoperatively, at 3 months, and 1 year postoperatively. PSA-D was estimated using mpMRI-estimated volume pre- and postoperatively.

The size of the primary lesion and classification according to the Prostate Imaging–Reporting and Data System (PI-RADS) score were recorded from mpMRI, both at diagnosis and at the most recent PBx. Transrectal PBx were performed using both randomized (12

cores sextant) and image-targeted approaches (mpMRI/ultrasound fusion biopsy) for PI-RADS  $\geq 3$  lesions.

In the HoLEP group, data from the histopathological analysis of enucleated tissue were reviewed. The functional outcomes including International Prostate Symptom Score (IPSS), Quality of Life (QoL) related to urinary symptoms score, Post-Void Residual (PVR) volume and maximum flow rate (Qmax) were assessed pre- and postoperatively.

### **Follow-up and deferred treatment**

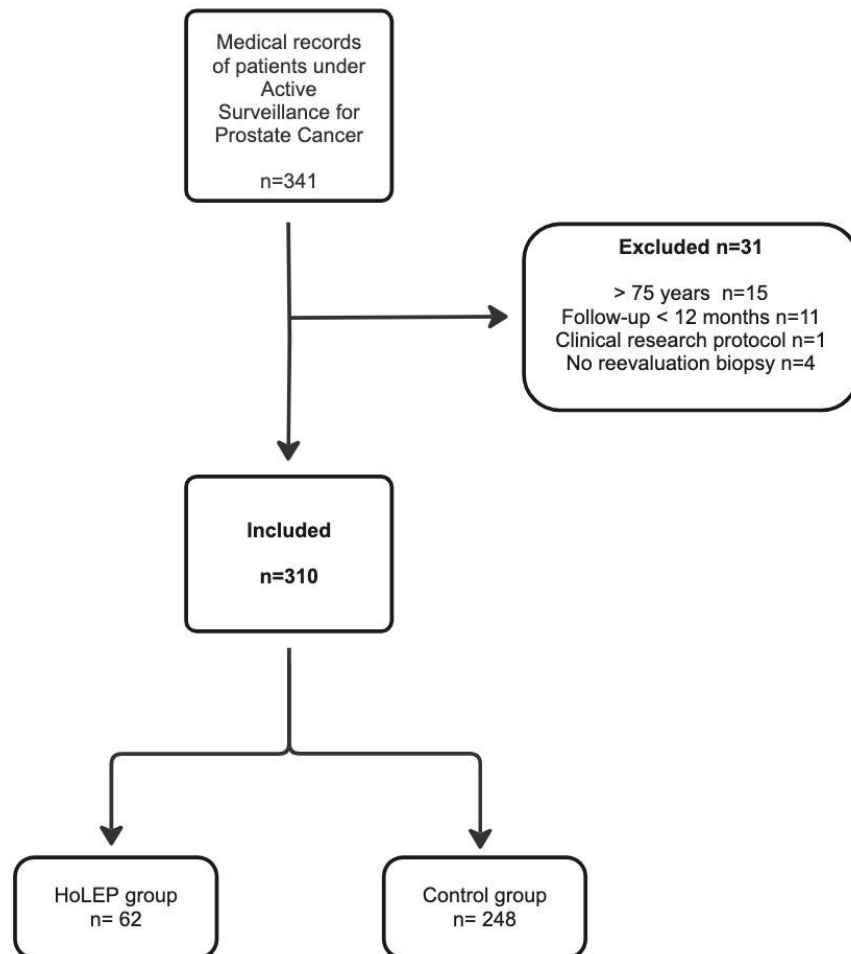
Date of inclusion corresponds to the start of AS. After HoLEP, patients were systematically reviewed at 3 months and 1 year. Follow-up PBx were performed based on PSA kinetics, digital rectal exam, and mpMRI findings. In the event of histopathological changes on the PBx or enucleation specimen, the case was discussed in a multidisciplinary meeting. Interruption of AS is set at the time of the announcement consultation, if applicable. The type of deferred treatment was recorded. Oncological progression and death, whether related to PCa or not, were reported at the latest follow-up.

### **Statistical Analyses**

Student's *t*, Wilcoxon or Mann-Whitney test for quantitative variables were performed. Fisher's exact or  $\chi^2$  test were applied for qualitative variables. Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method, curve comparison was made with the Log-Rank test. Statistical significance was set at  $p < 0,05$ . All statistical analyses were conducted using R software, Version 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, <https://www.R-project.org/>)

## Results

Among the 310 patients included in the analysis, 62 (20%) underwent HoLEP for symptomatic BPH resistant to medical treatment (*Figure 1*).



**Figure 1:** Flowchart

The characteristics at inclusion for both groups are presented in *Table 1*. The median age at the time of inclusion was 64 years. Most of the patients had a clinical stage of T1c. Basal PSA level was higher in the HoLEP group than in the control group, 7 versus 6 ng/mL

( $p < 0.05$ ). Prostate volume at diagnosis was significantly higher in the HoLEP group (70 vs. 50 mL;  $p < 0.05$ ). PSA-D was lower in the HoLEP group (0.09 vs. 0.12 ng/mL/cc;  $p < 0.05$ ). The proportion of patients with no identifiable lesion on initial mpMRI was higher in the HoLEP group (65% vs. 35%;  $p < 0.05$ ). Conversely, a higher proportion of patients had a PI-RADS 4 lesion in the control group (19% vs. 35%;  $p < 0.05$ ). At inclusion, histopathological analyses of biopsy samples were comparable between the two groups (over 90% of GG 1 in each group). The total length of cancerous tissue and the number of positive biopsies were higher in the control group (2 vs. 4 mm;  $p < 0.01$  and 1 vs. 2;  $p < 0.01$ , respectively).

**Table 1:** Characteristics at baseline

	<b>HoLEP</b> <i>n=62</i>	<b>Control</b> <i>n=248</i>	<i>p-values</i>
<b>Age [years]</b>	64 (60 - 69)	64 (59 - 69)	0.398
<b>PSA [ng/mL]</b>	7 (5-10)	6 (5 - 7)	0.081
<b>Clinical Staging (%)</b>			
<b>T1a</b>	12 (19)	1 (0.4)	<0.01
<b>T1b</b>	0	4 (1.6)	0.587
<b>T1c</b>	46 (74)	209 (84)	0.063
<b>T2a</b>	4 (7)	33 (13)	0.188
<b>T2b</b>	0	1 (0.4)	1
<b>Prostate size [mL]</b>	70 (57 - 90)	50 (35 - 61)	<0.01
<b>PSA Density [ng/mL/cc]</b>	0.09 (0.07 – 0.13)	0,12 (0.10 – 0.17)	<0.01
<b>5-<math>\alpha</math> reductase inhibitors (%)</b>	10 (16)	7 (3)	<0.01

<b>mpMRI PI-RADS Score (%)</b>			
<b>&lt; 3</b>	40 (65)	87 (35)	<0.01
<b>3</b>	5 (8)	40 (16)	0.106
<b>4</b>	12 (19)	87 (35)	0.017
<b>5</b>	5 (8)	34 (14)	0.230
<b>Number of positive cores at PBx</b>	1 (1-2)	2 (1-3)	<0.01
<b>Aggregate tumor length on PBx (mm)</b>	2 (1-3)	4 (1.8-8)	<0.01
<b>Number of PBx performed</b>	12 (12-15)	13 (12-15)	0.986
<b>Grade Group (%)</b>			
<b>1</b>	59 (95)	231 (93)	0.774
<b>2</b>	3 (5)	17 (7)	

Data are presented as median (interquartile range) and number (percentage). Abbreviations: AS, Active Surveillance; mm, millimeters; mpMRI, Multiparametric Magnetic Resonance Imaging; PBx, prostate biopsies; PSA, Prostate-Specific Antigen; PI-RADS, Prostate Imaging–Reporting and Data System

## Oncological Outcomes

The oncological outcomes at the latest follow-up are reported in *Table 2*. At the end of the follow-up period, the proportion of patients who discontinued AS was significantly lower in the HoLEP group compared to the control group (18% vs. 56%;  $p < 0.001$ ).

**Table 2:** Oncological outcomes at the latest follow-up

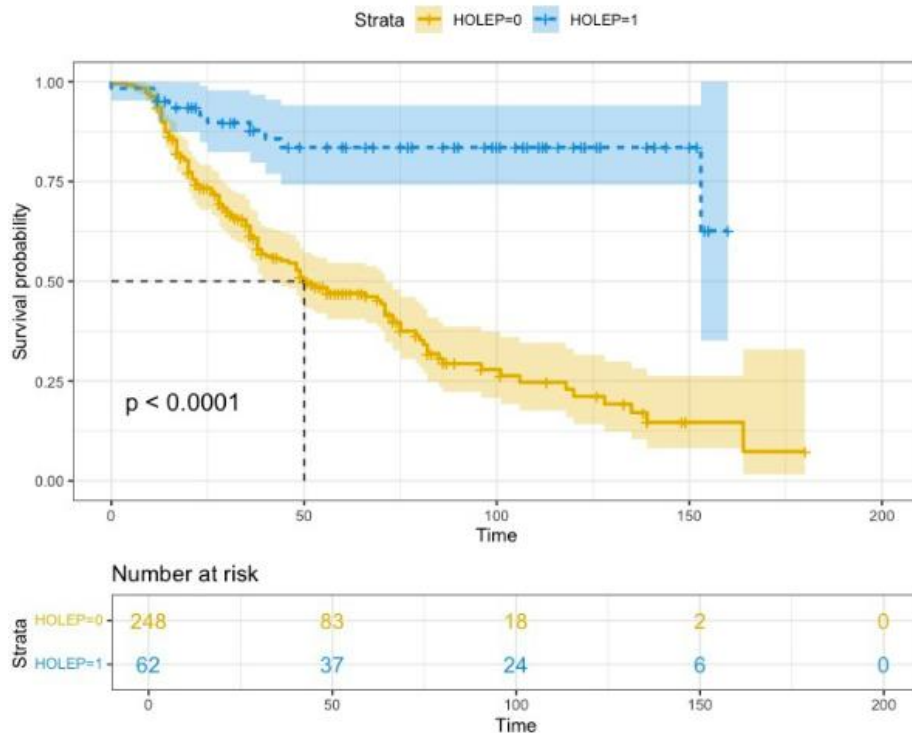
HoLEP	Control	<i>p</i> -values
<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 248	

<b>Discontinuation of Active Surveillance (%)</b>	11 (18)	139 (56)	<0.001
<b>Duration of Active Surveillance [months]</b>	25 (15-40)	28 (16-49)	0.85
<b>Series of PBx performed</b>	2 (1-2)	1 (1-2)	0.024
<b>PSA [ng/ml]</b>	2 (1-3)	7.7 (5.3-11.5)	<0.01
<b>PSA Density [ng/ml/cc]</b>	0.06 (0.03 – 0.12)	0.14 (0.10 – 0.23)	<0.01
<b>Progression-free survival (%)</b>	62 (100)	237 (96)	0.129
<b>Follow-up [months]</b>	82 (36 – 119)	51 (35-75)	0.002

Data are presented as median (interquartile range) and number (percentage). Abbreviations: AS, Active Surveillance; PBx, prostate biopsies; PSA, Prostate-Specific Antigen

The survival curves for the probability of remaining on AS for both groups are presented in *Figure 2*. The median duration of AS was comparable between the two groups (25 vs. 28 months;  $p > 0.05$ ). After a median follow-up of 82 months [IQR 36–119] vs. 51 months [35–75] ( $p < 0.05$ ) in the HoLEP and control groups respectively, one patient died in the control group from a cause non-related to cancer, and no significant difference was observed in progression-free survival (100% vs. 96%, respectively,  $p > 0.05$ ).





**Figure 2:** Probability of remaining on active surveillance throughout the follow-up period (in months)

### Oncological outcomes within HoLEP group

A median final pathology weight of 62 grams [34-85] of prostate adenoma was enucleated. Patients requiring deferred treatment were significantly older and had a higher GG tumor at diagnosis compared to those maintained on AS at last follow-up (*Table 3*). The median time from HoLEP to the last follow-up was 26 months [12.08 – 49.9].

Reasons for AS discontinuation were, in 10 cases, biopsy-proven cancer progression, and in one case, high post operative PSA-D associated with PI-RADS 5 lesion on mpMRI. In five cases (45%), treatment involved focal therapy with High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU), while the others received radiotherapy (18%), more or less in combination with hormone therapy (36%) (one patient received short-term and 3 patients received long-term

hormonotherapy). Over a 35-month [12–56] period following HoLEP, AS was maintained for a median of 14.5 months [10–22.25], with no patient exhibiting local or distant disease progression at last follow-up.

**Table 3:** Oncological characteristics within the HoLEP group

	<b>Deferred treatment</b> (n=11)	<b>AS pursuit</b> (n=51)	<b>p-values</b>
<b>Age at inclusion [years]</b>	67 (64 – 70.5)	63.5 (60 – 67)	0.04
<b>PSA at inclusion [ng/ml]</b>	7.59 (5.3 – 9.7)	7 (5.28 - 9.91)	0.86
<b>PSA density at inclusion [ng/ml/cc]</b>	0.11 (0.85 – 0.13)	0.087(0.064 - 0.129)	0.27
<b>3-months postoperative PSA [ng/ml]</b>	2.72 (1.4 - 4.46)	1.34 (0.91 - 2.19)	0.036
<b>3-months postoperative PSA density [ng/ml/cc]</b>	0.07 (0.055 - 0.155)	0.038 (0.018 - 0.065)	0.014
<b>mpMRI PI-RADS score at inclusion (%)</b>			
<3	6 (55)	34 (67)	0.49
3	1 (9)	4 (8)	1
4	3 (27)	9 (17)	0.43
5	1 (9)	4 (8)	1
<b>Postoperative mpMRI PI-RADS score (%)</b>			
<3	0	29 (57)	<0.01
3	1 (9)	7 (14)	1

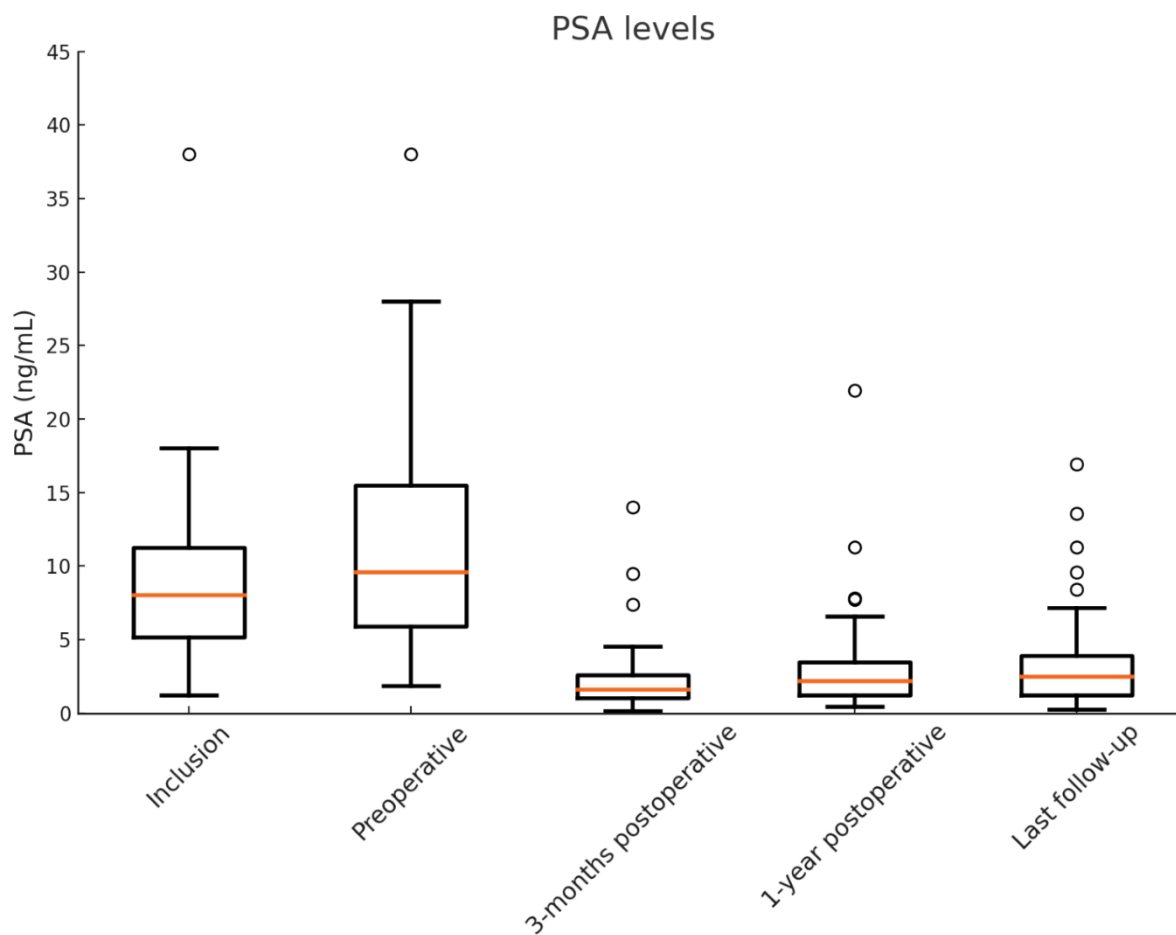
<b>4</b>	5 (45.5)	13 (25)	0.27
<b>5</b>	5 (45.5)	2 (4)	<0.01
<b>Grade Group at inclusion (%)</b>			
<b>1</b>	9 (82)	50 (98)	0.023
<b>2</b>	2 (18)	1 (2)	
<b>Grade group on enucleation specimen (%)</b>			
<b>No cancer</b>			
<b>1</b>	7 (64)	35 (69)	0.75
<b>2</b>	3 (27)	14 (27)	0.99
<b>2</b>	1 (9)	2 (4)	0.47
<b>Positive enucleated pathology (%)</b>	4 (37)	16 (31)	0.735
<b>Percentage of positive enucleated tissue</b>	2.75 (1.28-7.75)	1 (0.93 – 2.97)	0.47
<b>Time from surgery to last follow-up [months]</b>	35 (12.25-56.5)	24 (12 – 49)	0.386
<b>Overall survival at last follow-up (%)</b>	11 (100)	51 (100)	1

*Data are presented as median (interquartile range) and number (percentage). Abbreviations: AS, Active Surveillance; mpMRI, Multiparametric Magnetic Resonance Imaging ; PSA, Prostate-Specific Antigen; PI-RADS, Prostate Imaging–Reporting and Data System.*

### **Active Surveillance parameters**

PSA levels and PSA-D at the latest follow-up were significantly lower in patients who underwent surgery compared to the control group (2 vs. 7.7 ng/mL;  $p < 0.01$  and 0.06 vs. 0.14 ng/mL/cc;  $p < 0.01$ , respectively). The total PSA level in the HoLEP group was 1.62

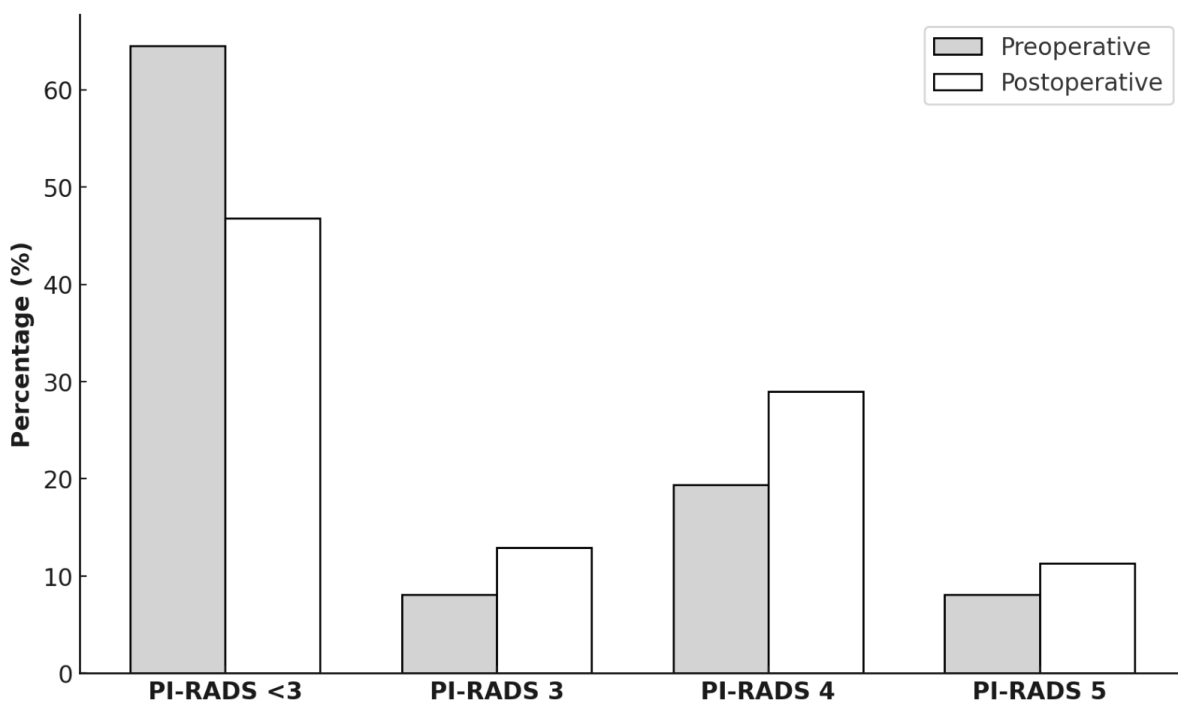
ng/mL [0.98–2.67] and 2.17 ng/mL [1.20-3.44] at three months and one-year postoperatively, respectively (Figure 3).



**Figure 3:** Evolution of PSA levels in HoLEP group

Within operated patients, 3-months postoperative PSA and PSA-D levels were significantly higher among patients requiring deferred treatment compared to those who continued AS (2.72 vs. 1.34;  $p = 0.036$  and 0.07 vs. 0.038;  $p = 0.014$ , respectively) (Table 3).

In the HoLEP group, the comparative analyses of pre- and postoperative mpMRI revealed an increase in the PI-RADS score in twenty-three patients (37%) at the latest follow-up, the emergence of *de novo* target lesions (PI-RADS > 2) in 8 patients (13%) and a reduction or complete disappearance of the previously identified lesion in twelve patients (19%) (Figure 4). Among patient who exited AS, 100% of patients had a targeted lesion postoperatively (PI-RADS  $\geq$  3), compared to 45% before the surgery.



**Figure 4:** Distribution of patients according to PI-RADS score on pre- and postoperative mpMRI

The pathological analysis of enucleated specimen revealed cancerous tissue in 20 patients (32%), with seventeen patients having GG 1 (27%) and 3 patients having GG 2 (5%). No patient had a GG score  $\geq$  3 on the enucleated specimen. Among those 20 patients, 20% (4/20) later discontinued AS due to progression on follow-up biopsies. The proportion of

positive pathology was not significantly different between patients who stopped AS compared to those who continued. All the operated patients underwent distant postoperative biopsies, of which 47 (76%) showed the presence of tumor. Forty-four patients (71%) had a GG lesion  $\leq 2$ , one patient had 4/12 cores with GG 4, 2 years after enucleation with intraoperative pathology being negative, and the other two patients had 2/16 and 6/15 positive cores with GG 3, 3 years and 8 months after enucleation respectively, although no evidence of cancer was found in the enucleated tissue. Among the 3 patients with GG 2 at inclusion, none exhibited cancer in the enucleation specimen; however, two of them (66%) discontinued AS due to progression on the follow-up biopsies.

### Functional outcomes

Functional parameters preoperatively and at one year postoperatively are shown in *Table 4*. There is an overall improvement in all functional parameters. The median prostate volume was reduced by half after surgery.

**Table 4:** Functional outcomes: a subgroup analysis ( $n=62$ )

	Preoperative	1-year postoperative	<i>p</i> -values
IPSS	19 (14-25)	4 (1.5 – 7)	<0.01
QoL-IPSS	5 (4-5.5)	1 (0-1)	<0.01
Maximum flow rate [mL/s]	9 (6-11)	22 (16-27)	<0.01
Post-void residual volume [mL]	137 (56-232)	31 (6-60)	<0.01
Prostate size [mL]	70 (57-90)	35 (24-75)	<0.01

Data are presented as median (interquartile range). Abbreviations: IPSS, International Prostate Symptom Score; QoL, Quality of Life; 5- $\alpha$ RI, 5-alpha reductase inhibitor

## Discussion

Endoscopic laser enucleation in patients on AS for PCa accounts for 2.44% to 5.97% of all HoLEP procedures<sup>[8]</sup> and is expected to rise, considering the increasing prevalence of both AS indications and LUTS associated with BPH with advancing age.

Our study is the first to match operated and non-operated patients, allowing for the evaluation of HoLEP's impact on AS parameters. The rate of surveillance discontinuation was statistically lower in the HoLEP (18%) *versus* control group (56%) despite a similar duration of AS between the two groups (25 months vs. 28 months, respectively;  $p = 0.85$ ) and a longer total follow-up period in the HoLEP group (82 vs. 51 months, respectively;  $p = 0.002$ ). These results support that performing HoLEP for LUTS due to BPH in patients undergoing AS did not increase the risk of discontinuing surveillance prematurely, with 1-year functional outcomes comparable to those reported in the literature<sup>[9,10,11,12]</sup>. In line with the ProtecT trials, which discourage aggressive treatments for clinically localized PCa<sup>[13]</sup>, HoLEP offers an effective and minimally invasive solution to manage BPH in this situation.

Some authors have previously published oncological outcomes for HoLEP procedures performed in the AS population. The largest study to date, reported by Elsaqa in 2023, reviewed 117 patients with preexisting localized PCa who underwent HoLEP, with 90.5% having GG 1 or 2. The reported overall discontinuation rate from AS at 30 months was 24.7%, and for those with intermediate-risk PCa, the discontinuation rate was 41.6% after a median follow-up of 19 months<sup>[14]</sup>. Our results appear to be closer to other recent studies reported by Di Gianfrancesco and al. who reported a 92 % treatment-free probability after a median

follow-up period of 16 months in 12 patients with GG  $\leq 2$  <sup>[15]</sup>. According to Nottingham and al, 90.1% of 71 patients, mostly with GG 1, remained on AS after 1-year post-HoLEP follow-up <sup>[16]</sup>. Additionally, In Jared P. Schober's study, of 20 patients with a median follow-up of 18.5 months, 10% exited surveillance and were treated with RP <sup>[17]</sup>.

In contrast, the deferred treatment rates in our control group differ from those reported in the large cohorts of very low- to intermediate-risk PCa, ranging from 52% to 77% treatment-free patients, after five years of follow-up <sup>[18,19,20]</sup>. We hypothesize that a center effect is a primary reason: the risk of AS discontinuation is increased in high volume academic center, which is the case in our referral center <sup>[21]</sup>. Furthermore, in the early 2010's, HoLEP was not performed at our institution, and a tendency to offer radical treatment upon the onset of LUTS in the context of PCa may explain the high rate of discontinuation from AS. Over the years, a paradigm shift with the increasing adoption of HoLEP has been observed. Finally, the two cohorts were imbalanced in terms of number and length of positive biopsy at baseline, suggesting a higher risk of AS discontinuation, as shown by Timilshina <sup>[21]</sup>.

### **Active Surveillance follow-up parameters**

The approach to monitoring PCa after HoLEP surgery is not well-defined, as the removal of *in situ* tissue could affect biological, radiological, and pathological parameters. In an era where tailored AS protocols are being proposed based on individualized risk stability predictions <sup>[22]</sup>, some suggest management that lies between AS and post-radical prostatectomy protocols <sup>[23]</sup>.



- *Prostate-Specific Antigen (PSA) and PSA density (PSA-D) levels*

A significant decrease in PSA levels is expected following the procedure, enabling clinicians to more effectively monitor changes in PSA levels, by suppressing the contribution of the adenoma to the PSA elevation [8]. As predicted, our results confirm this trend as total PSA and PSA-D levels were significantly lower in the operated group and this difference remained stable over time.

According to Lee and al. the criteria for performing biopsies in patients not previously diagnosed with prostate cancer are a post-HoLEP PSA level > 1 ng/mL, a decrease of < 50% from the preoperative PSA level, a preoperative PSA > 6 ng/mL, or a postoperative PSA density > 0.1 ng/mL/cc [8, 24, 25]. Kimura suggests a postoperative threshold of 1.2 ng/mL [26], whereas Abedali et al. recommend lowering the PSA thresholds for biopsy, as post procedure PSA > 5.8 ng/mL or PSA density > 0.17 ng/mL/cc were consistently associated with prostate cancer in their series [25].

In the present report, cases were already diagnosed for PCa. The median preoperative PSA and PSA-D were comparable between patient who experienced progression and those who did not. However, in the early postoperative period PSA and PSA-D levels were significantly higher in those who progressed, reinforcing previous findings that elevated postoperative PSA should alert clinicians to the risk of disease progression [25].

- *Enucleation specimen and prostate biopsies (PBx) pathology*

Repeated prostate biopsies during AS are often cited as a major drawback due to the risk of complications (urinary retention, infection, bleeding, etc.). Yilmaz and Bell demonstrated the feasibility and safety of HoLEP following PBx <sup>[27,28]</sup>. Nonetheless, the impact of this surgery on PBx outcomes is currently not assessed, even though this scenario is increasingly common given the prevalence of PCa under AS and the use of HoLEP.

Knight's systematic review showed an inverse relationship between prostate volume and PCa incidence <sup>[29]</sup>. In our series, systematic, potentially combined with targeted PBx, were not more effective postoperatively than preoperatively, with a median ratio of 1/12 positive cores preoperatively and 1/13 postoperatively, despite a reduced prostate volume. In the present analysis, 32% of patients had positive enucleation, with no tumor upstaging following enucleation. Furthermore, no difference in the rate of positive HoLEP pathology was observed between patients who experienced progression and those who did not. Rivera and al reported an 18% reclassification rate (2/11 patients) postoperatively <sup>[30]</sup>, while Schober and al noted a 25% positive enucleation rate (5/20) without upstaging after surgery <sup>[17]</sup>.

Thus, follow-up PBx were necessary to document the oncological progression but were not more efficient, emphasizing the importance of performing systematic combined with targeted PBx in patients who underwent HoLEP.

- *Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (mpMRI)*

Multiparametric MRI is the gold standard for the surveillance of localized PCa in AS; however, post-HoLEP imaging findings have not been previously reported. Therefore, we

sought to evaluate the impact of surgery on mpMRI by comparing pre- and postoperative results.

A recent meta-analysis showed that serial mpMRI should not be considered the sole factor for excluding PCa progression during AS <sup>[31]</sup>. In our experience, a trend towards an increased PI-RADS score on postoperative imaging was observed, with all patients who discontinued AS having a target lesion on post-HoLEP imaging, compared to approximately half at baseline. Although this tendency has also been observed in patients who remained on AS, distinguishing between the natural progression of the disease and the direct impact of enucleation on postoperative imaging is challenging. A specific evaluation of mpMRI with the establishment of the postoperative PRECISE score (Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation) could help clarify this point.

Tsai and al. demonstrated the absence of correlation between the presence, location, size, or PI-RADS grade of lesions on preoperative mpMRI and the pathological issue of the enucleated specimen in a PCa-free population <sup>[32]</sup>. Our findings are consistent with those of Tsai, among the 20 patients with a positive enucleation, only 7 patients (35%) had a target on the initial mpMRI. Conversely, among the 22 patients with a target on the preoperative mpMRI, only 7 (32%) had a positive enucleation, supporting the fact that preoperative mpMRI does not predict the pathological outcome of enucleation.

Interestingly 19% of the patients in our series experienced a reduction or disappearance of their initial mpMRI lesion on postoperative imaging. This factor may have contributed to the high rate of AS pursuit in the operated group.

## Impact of HoLEP on Subsequent Treatment

The theoretical risk of cancer dissemination during the manipulation of the prostate gland <sup>[33]</sup> has been raised following the publication of several series reporting oncological progression after palliative Trans Urethral Resection of the Prostate (TURP) <sup>[34,35]</sup>. At the opposite, Tang has demonstrated favorable functional and oncological outcomes in the context of palliative HoLEP <sup>[36]</sup>. Conceptually, HoLEP carries the same risks of cancer cell dissemination, due to the opening of venous sinuses and the increased pressure, particularly during the morcellation phase. A few case-reports have documented rapid disease progression following prostate enucleation <sup>[37,38]</sup>. On the other hand, Rivera suggests that more than 90% of incidental PCa diagnosed at the time of HoLEP can be managed with AS <sup>[30]</sup>, and Tominaga reported 100% survival and no progression at 5 years for patients diagnosed with prostate cancer during HoLEP <sup>[39]</sup>. Meanwhile the mid-term impact of the laser on the feasibility of the deferred treatment in case of oncologic progression remains unclear.

In the present cohort, among 11 patients requiring deferred treatment (5 HIFU, 2 radiotherapy, 4 radiotherapy + androgen deprivation), none showed adverse progression (local or distant) after a median postoperative follow up of 35 months. Meta-analyses indicate that performing RP in patients with a history of TURP results in a higher risk of complication with worse oncological and functional outcomes compared to patients without a history of TURP <sup>[40, 41]</sup>. Robot-assisted RP following HoLEP may also be associated with technical complexity and suboptimal functional outcomes, requiring an extended learning curve, but similar short- to mid-term oncological results compared to non-enucleated patients has been observed <sup>[42,43,44]</sup>. Notably, no patient in our report underwent RP after HoLEP.

Horiuchi and Ajami, reported that patients treated with HoLEP + HIFU versus HIFU for localized PCa have similar oncological outcomes after a follow-up period up of 5 years <sup>[45,46]</sup>. The literature is scarce on the outcomes of radiotherapy after HoLEP. In our experience, mid-term oncological safety was observed for the six patients who received radiotherapy following HoLEP (median time from HoLEP to radiotherapy of 38,5 months). One study reported oncological outcomes, with 18 months of follow-up after radiotherapy, in mostly high-risk PCa patients with a history of HoLEP (median time from HoLEP to radiotherapy was 5,5 months). The authors found biochemical, local, and distant control rates of 78%, 94%, and 80%, with a median time to the development of metastatic disease of 5.7 month <sup>[47]</sup>. Functional results described by Wajswol reported high urinary-symptom related quality of life and a low rate of urinary incontinence, with one case of bladder neck contracture <sup>[48]</sup>. These findings, on a limited number of patients, suggest the mid-term safety of performing HoLEP prior to subsequent treatment.

### **Strengths and Limitations**

To the best of our knowledge, this is the first study comparing HoLEP with a control group in AS for PCa. The follow-up is relatively long considering the fact that HoLEP is a novel technique. Moreover, it is the first study assessing mpMRI after HoLEP. Limitations include those typical for any retrospective cohort study. The lack of a standardized protocol limits the interpretation of the results: PBx at diagnosis were not always performed at the same center and mpMRI readings were not centralized. A selection bias exists due to the center effect and the evolving criteria of AS over time. Another limitation is the absence of specific AS

discontinuation criteria. In addition, functional outcomes regarding continence, erectile function, and complication rates were not collected.

## **Conclusion**

Performing an endoscopic laser enucleation of the prostate with a holmium laser, in patients undergoing AS for PCa with LUTS due to BPH, appears to decrease the risk of discontinuing surveillance without affecting oncological outcomes or limiting the option for deferred treatment in case of oncologic progression. HoLEP significantly impacts AS parameters, modifying patient monitoring. Further studies are needed to confirm these findings and establish appropriate follow-up protocols.

## References

- 1 - Robert G, De La Taille A, Descazeaud A. *Prog Urol.* 2018 Nov;28(15):803-812. doi: 10.1016/j.purol.2018.08.005. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266373 Review. French. [Epidemiology of benign prostatic hyperplasia]
- 2 - Lukacs B, Cornu JN, Aout M, Tessier N, Hodée C, Haab F, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia in Real-life Practice in France: A Comprehensive Population Study. *European Urology.* 1 sept 2013;64(3):493-501
- 3 - Launer BM, McVary KT, Ricke WA, Lloyd GL. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* juin 2021;127(6):722-8.
- 4 - Da David Jiang, MS MD1, Jeannette Schenk, PhD2, Nicholas Chakiryan, et al. NEAUA - Lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer on active surveillance
- 5 - Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. Version 2.2022
- 6 - Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG guidelines on prostate cancer.
- 7 - Gilling P. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU Int.* janv 2008;101(1):131-42.
- 8 - Lee MS, Assmus MA, Guo J, Siddiqui MR, Ross AE, Krambeck AE. Relationships between holmium laser enucleation of the prostate and prostate cancer. *Nat Rev Urol.* avr 2023;20(4):226-40.
- 9 - Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, et al. Holmium Laser Enucleation Versus Transurethral Resection of the Prostate: Results From a 2-Center Prospective Randomized Trial in Patients With Obstructive Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology.* 1 mai 2008;179(5, Supplement):S87-90.
- 10 - Gilling PJ, Wilson LC, King CJ, Westenberg AM, Frampton CM, Fraundorfer MR. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years. *BJU Int.* févr 2012;109(3):408-11.
- 11 - Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial. *Eur Urol.* nov 2007;52(5):1456-63.
- 12 - Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK, Acharya N, Agarwal M, Garg S, et al. Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early postoperative period and perioperative morbidity. *Urol Int.* 2009;82(2):130-5.
- 13 - Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 27 avr 2023;388(17):1547-58.
- 14 - Elsaqa M, Slade A, Lingeman J, Piroozi A, Wagner K, Jhavar S, et al. Holmium Laser Enucleation of Prostate in Patients with Pre-Existing Localized Prostate Cancer, Dual Center Study. *Journal of Endourology.* mars 2023;37(3):330-4.
- 15 - Di Gianfrancesco L, Crestani A, Amodeo A, Corsi P, Miglioranza E, De Marchi D, et al. Could HoLEP change the further management of incidental prostate cancer? *Front Urol* 23 janv 2023;2.
- 16 - Nottingham Charles, Large T, Fiuk J, Lingeman J. Pd10-05 clinical and pathologic outcomes following holmium laser enucleation of the prostate in men undergoing active surveillance for prostate cancer. *Journal of Urology.* avr 2019;201
- 17 - Schober JP, Stensland KD, Moinzadeh A, Canes D, Mandeville J. Holmium laser enucleation of the prostate in men on active surveillance for prostate cancer with refractory lower urinary tract symptoms secondary to enlarged prostates. *The Prostate.* 2023;83(1):39-43.

- 18 - Paudel R, Madan R, Qi J, Ferrante S, Cher ML, Lane BR, et al. The Use and Short-term Outcomes of Active Surveillance in Men With National Comprehensive Cancer Network Favorable Intermediate-risk Prostate Cancer: The Initial Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative Experience. *J Urol.* janv 2023;209(1):170-9.
- 19 - Preston MA, Feldman AS, Coen JJ, McDougal WS, Smith MR, Paly JJ, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol.* sept 2015;33(9):383.e9-16.
- 20 - Loeb S, Folkvaljon Y, Makarov DV, Bratt O, Bill-Axelsson A, Stattin P. Five-year nationwide follow-up study of active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol.* févr 2015;67(2):233-8.
- 21 - Timilshina N, Komisarenko M, Martin LJ, Cheung DC, Alibhai S, Richard PO, et al. Factors Associated with Discontinuation of Active Surveillance among Men with Low-Risk Prostate Cancer: A Population-Based Study. *J Urol.* oct 2021;206(4):903-13.
- 22 - Cooperberg MR, Zheng Y, Faino AV, Newcomb LF, Zhu K, Cowan JE, et al. Tailoring Intensity of Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Based on Individualized Prediction of Risk Stability. *JAMA Oncol.* 1 oct 2020;6(10):e203187.
- 23 - Hutchison D, Peabody H, Kuperus JM, Humphrey JE, Ryan M, Moriarity A, et al. Management of prostate cancer after holmium laser enucleation of the prostate. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 1 mai 2021;39(5):297.e1-297.e8.
- 24 - Elmansy HM, Elzayat EA, Sampalis JS, Elhilali MM. Prostatic-specific Antigen Velocity After Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Possible Predictor for the Assessment of Treatment Effect Durability for Benign Prostatic Hyperplasia and Detection of Malignancy. *Urology.* 1 nov 2009;74(5):1105-10.
- 25 - Abedali, Z. A. et al. The role of prostate specific antigen monitoring after holmium laser enucleation of the prostate. *J. Urol.* 203, 304–310 (2020).
- 26 - S K, H K, E O, H A, R S, H N, et al. Prostate-specific antigen follow-up and management for patients undergoing holmium laser enucleation of the prostate. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* janv 2024;31(1).
- 27 - Yilmaz S, Kaya E, Gazel E, Yalcin S, Aybal HC, Yilmaz M, et al. HoLEP after prostate biopsy: does it have any impact? *World J Urol.* 1 juill 2021;39(7):2605-11
- 28 - Bell C, Moore SL, Gill A, Obi-Njoku O, Hughes SF, Saleemi A, et al. Safety and efficacy of Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) in patients with previous transperineal biopsy (TPB): outcomes from a dual-centre case-control study. *BMC Urol.* 22 oct 2019;19(1):97.
- 29 - Knight AS, Sharma P, de Riese WTW. MRI determined prostate volume and the incidence of prostate cancer on MRI-fusion biopsy: a systemic review of reported data for the last 20 years. *Int Urol Nephrol.* déc 2022;54(12):3047-54.
- 30 - Marcelino E. Rivera, MD,1 Igor Frank and Al. Holmium Laser Enucleation of the Prostate and Perioperative Diagnosis of Prostate Cancer: An Outcomes Analysis.
- 31 - Rajwa P, Pradere B, Quhal F, Mori K, Laukhtina E, Huebner NA, et al. Reliability of Serial Prostate Magnetic Resonance Imaging to Detect Prostate Cancer Progression During Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology.* 1 nov 2021;80(5):549-63
- 32 - Tsai K, Xu P, Guo J, Dean N, Khondakar N, Michael J, et al. Do Prostate Imaging-Reporting and Data System (PIRADS) lesions predict holmium laser enucleation of prostate outcomes? *Prostate.* 24 juill 2024;
- 33 - Ym H, K W, S S, D M, Ra S. The detection of prostate cells by the reverse transcription-polymerase chain reaction in the circulation of patients undergoing transurethral resection of the prostate. *BJU international.* janv 2000;85(1).
- 34 - Fang K, Song P, Zhang J, Yang L, Liu P, Lu N, et al. The Impact of Palliative Transurethral Resection of the Prostate on the Prognosis of Patients With Bladder Outlet Obstruction and Metastatic Prostate Cancer: A Population-Matched Study. *Front Surg.* 29 oct 2021;8:726534.



- 35 - Sy C, J R, D Y, Ig J, Jh H, H A, et al. Oncological effect of palliative transurethral resection of the prostate in patients with advanced prostate cancer: a propensity score matching study. *Journal of cancer research and clinical oncology*. avr 2018;144(4).
- 36 - Tang M, Wang C, Li P, Zhang Q, Qian J, Meng X. Efficacy and outcome of holmium laser enucleation of prostate in patients with urinary retention due to advanced prostate cancer. *Lasers Med Sci*. août 2020;35(6):1307-13.
- 37 - Kida K, Shimizu Y, Ogawa K, Emura M, Kanamaru S, Ito N. A case of rapidly progressing prostate cancer diagnosed 20 months after holmium laser enucleation of the prostate. *Int Cancer Conf J*. 6 avr 2018;7(3):81-3.
- 38 - Koguchi D, Nishi M, Satoh T, Shitara T, Matsumoto K, Fujita T, et al. Bone dissemination of prostate cancer after holmium laser enucleation of the prostate: a case report and a review of the literature. *Int J Urol*. févr 2014;21(2):215-7.
- 39 - Tominaga Y, Sadahira T, Mitsui Y, Maruyama Y, Tanimoto R, Wada K, et al. Favorable long-term oncological and urinary outcomes of incidental prostate cancer following holmium laser enucleation of the prostate. *Mol Clin Oncol*. juin 2019;10(6):605-9.
- 40 - Veccia A, Antonelli A, Francavilla S, Porpiglia F, Simeone C, Lima E, et al. Minimally Invasive Radical Prostatectomy after Previous Bladder Outlet Surgery: A Systematic Review and Pooled Analysis of Comparative Studies. *The Journal of Urology [Internet]*. sept 2019
- 41 - Liao H, Duan X, Du Y, Mou X, Hu T, Cai T, et al. Radical prostatectomy after previous transurethral resection of the prostate: oncological, surgical and functional outcomes—a meta-analysis. *World J Urol*. 1 août 2020;38(8):1919-32.
- 42 - Kretschmer A, Mazzone E, Barletta F, Leni R, Heidegger I, Tsaour I, et al. Initial Experience with Radical Prostatectomy Following Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *Eur Urol Focus*. nov 2021;7(6):1247-53.
- 43 - Gellhaus PT, Monn MF, Leese J, Flack CK, Lingeman JE, Koch MO, et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Patients with a History of Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Feasibility and Evaluation of Initial Outcomes. *Journal of Endourology*. juill 2015;29(7):764-9.
- 44 - Abedali ZA, Calaway AC, Large T, Koch MO, Lingeman JE, Boris RS. Robot-Assisted Radical Prostatectomy in Patients with a History of Holmium Laser Enucleation of the Prostate: The Indiana University Experience. *J Endourol*. févr 2020;34(2):163-8.
- 45 - Horiuchi A, Muto S, Horie S. Holmium laser enucleation of the prostate followed by high-intensity focused ultrasound treatment for patients with huge prostate adenoma and localized prostate cancer: 5-Year follow-up. *Prostate Int*. juin 2016;4(2):49-53.
- 46 - T A, R BB, Jg P, Cr R, MI G, S P, et al. Combined holmium laser enucleation of the prostate with high-intensity focused ultrasound in treating patients with localized prostate cancer in a prostate with volume > 60g: Oncological and functional outcomes from single-institution study. *Urologic oncology* sept 2024;42(9).
- 47 - Laughlin BS, Narang GL, Cheney SM, Humphreys MR, Vargas CE, Keole SR, et al. Toxicity and outcomes after external beam irradiation for prostate cancer in patients with prior holmium laser enucleation of the prostate: Early experience. *Cancer Rep (Hoboken)*. janv 2023;6(1):e1672.
- 48 - Wajswol E, Crompton DJ, Igel T, Attia A, Dora C. Functional outcomes following external beam radiation therapy for patients with prior holmium laser enucleation of the prostate. *World J Urol*. 4 sept 2024;42(1):504.

## Discussion

L'impact carcinologique de l'énucléation de la prostate au laser Holmium est encore peu documenté bien que cette technique occupe une place de choix dans les recommandations nationales et internationales de prise en charge des TUBA associés à une HBP.

Les résultats de notre étude soutiennent l'innocuité de cette chirurgie chez des patients atteints d'un CaP en SA et présentant des TUBA réfractaires au traitement pharmacologique. Dans cette population ayant une longue espérance de vie, cette procédure améliore la qualité de vie sans compromettre la continuité de la surveillance, nos résultats suggérant même une augmentation des chances de poursuivre la SA. De plus, en cas de progression carcinologique avérée, l'éventail des options thérapeutiques ne semble pas être restreint par un antécédent d'HoLEP. Ainsi, cette chirurgie peut s'envisager en cas de nécessité, tout en prenant en compte son impact sur les paramètres utilisés dans le suivi.

Le taux de PSA et la PSA-D diminuent significativement après l'HoLEP, et cette réduction se maintient de manière stable dans le temps. Cependant, le risque de progression secondaire ne doit pas être sous-estimé par le praticien en cas d'élévation anormale des paramètres biologiques en postopératoire immédiat ou à distance de l'intervention. Les médianes de PSA et de PSA-D des patients ayant interrompu la SA dans notre étude (respectivement 2,72 ng/mL et 0,07 ng/mL/cc) diffèrent des seuils rapportés dans la littérature [25]. Il est donc nécessaire de porter une vigilance particulière à la cinétique du PSA et d'évaluer chaque cas individuellement en fonction du volume énucléé.

Dans notre étude, la pratique de l'HoLEP ne semble pas avoir d'influence notable sur les résultats de l'IRMmp. En effet, nos données rapportent l'émergence d'une cible *de novo* chez 13% des patients et une régression de la cible selon la classification PI-RADS chez 19% des patients opérés, avec une tendance globale à la majoration du score PI-RADS en postopératoire, tant chez les patients ayant présenté une progression que chez ceux maintenus en SA. Ces résultats pourraient refléter l'évolution naturelle de la maladie ; l'établissement d'un score de progression spécifique, tel que le score PRECISE [15], permettrait de mieux

distinguer les variations naturelles de celles suggérant une progression tumorale significative en post-opératoire.

Sur le plan anatomopathologique, le statut carcinologique de la pièce d'énucléation n'était pas corrélé au pronostic oncologique ; l'analyse histologique de la pièce d'énucléation a révélé une infiltration tumorale dans seulement un tiers des cas, sans modification du score ISUP. En outre, malgré une réduction significative du volume de la glande (70 g à l'inclusion versus 35 g un an après l'opération), l'efficacité des biopsies post-opératoires n'était pas supérieure à celle des biopsies pré-opératoires.

Compte tenu de la prévalence croissante des indications de SA et du nombre de patients présentant une HBP associée à des TUBA, l'utilisation de l'HoLEP pendant la SA deviendra de plus en plus fréquente. Nos données sont rassurantes quant à l'impact oncologique de cette intervention, bien que l'HoLEP modifie significativement certains paramètres de la SA, influençant ainsi le suivi des patients. Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats et établir des protocoles de suivi adaptés

En perspective, l'inclusion de la cohorte de patients en SA d'un second centre universitaire, combinée à un appariement basé sur un score de propension, réduira une partie des biais de sélection et de confusion et permettra de confirmer cette tendance.

# Bibliographie

- 1 - Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749
- 2 - Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 27 avr 2023;388(17):1547-58.
- 3 - Ploussard G, Fiard G, Barret E, Brureau L, Créhange G, Dariane C, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Diagnosis and management of localised disease. *Prog Urol*. nov 2022;32(15):1275-372.
- 4 - P R. Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology*. avr 2019
- 5 - Stamey TA, Sözen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol*. juin 1998;159(6):2009-12.
- 6 - Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG guidelines on prostate cancer.
- 7 - Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer. Version 2.2022
- 8 - Newcomb LF, Schenk JM, Zheng Y, Liu M, Zhu K, Brooks JD, et al. Long-Term Outcomes in Patients Using Protocol-Directed Active Surveillance for Prostate Cancer. *JAMA*. 25 juin 2024;331(24):2084-93.
- 9 - Paudel R, Madan R, Qi J, Ferrante S, Cher ML, Lane BR, et al. The Use and Short-term Outcomes of Active Surveillance in Men With National Comprehensive Cancer Network Favorable Intermediate-risk Prostate Cancer: The Initial Michigan Urological Surgery Improvement Collaborative Experience. *J Urol*. janv 2023;209(1):170-9.
- 10 - Aizer AA, Gu X, Chen MH, Choueiri TK, Martin NE, Efstathiou JA, et al. Cost implications and complications of overtreatment of low-risk prostate cancer in the United States. *J Natl Compr Canc Netw*. janv 2015;13(1):61-8.
- 11 - EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study)
- 12 - Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris JM, Wani M, Madaan S. Comparison of Outcomes of Active Surveillance in Intermediate-Risk Versus Low-Risk Localised Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 6 avr 2023;12(7):2732.
- 13 - Baboudjian M, Breda A, Rajwa P, Gallioli A, Gondran-Tellier B, Sanguedolce F, et al. Active Surveillance for Intermediate-risk Prostate Cancer: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *Eur Urol Oncol*. déc 2022;5(6):617-27.
- 14 - Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol*. 20 juin 2016;34(18):2182-90.
- 15 - Moore CM, Giganti F, Albertsen P, Allen C, Bangma C, Briganti A, et al. Reporting Magnetic Resonance Imaging in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer: The PRECISE Recommendations-A Report of a European School of Oncology Task Force. *Eur Urol*. avr 2017;71(4):648-55.

- 16 - Willemse, P.M., et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *Eur Urol*, 2022. 81: 337
- 17 - Sypre D, Pignot G, Touzani R, Marino P, Walz J, Rybikowski S, et al. Impact of active surveillance for prostate cancer on the risk of depression and anxiety. *Sci Rep*. 28 juill 2022;12(1):12889.
- 18 - Robert G, De La Taille A, Descazeaud A. *Prog Urol*. 2018 Nov;28(15):803-812. doi: 10.1016/j.purol.2018.08.005. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30266373 Review. French. [Epidemiology of benign prostatic hyperplasia]
- 19 - Descazeaud A, Robert G, Delongchamps NB, Cornu JN, Saussine C, Haillet O, et al. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. *Progrès en Urologie*. 1 déc 2012;22(16):977-88.
- 20 - Gilling P. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). *BJU Int*. janv 2008;101(1):131-42.
- 21 - Zhong J, Feng Z, Peng Y, Liang H. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Following Holmium Laser Enucleation of Prostate and Transurethral Resection of Prostate for Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 1 sept 2019;131:14-20.
- 22 - Lebdaï S, Chevrot A, Doizi S, Pradère B, Barry Delongchamps N, Baumert H, et al. Traitement chirurgical et interventionnel de l'obstruction sous-vésicale liée à une hyperplasie bénigne de prostate : revue systématique de la littérature et recommandations de bonne pratique clinique du Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme. *Progrès en Urologie*. avr 2021;31(5):249-65.
- 23 - Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). 2024;
- 24 - Da David Jiang, MS MD1, Jeannette Schenk, PhD2, Nicholas Chakiryan, et al. NEAUA - Lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer on active surveillance
- 25 - Lee MS, Assmus MA, Guo J, Siddiqui MR, Ross AE, Krambeck AE. Relationships between holmium laser enucleation of the prostate and prostate cancer. *Nat Rev Urol*. avr 2023;20(4):226-40.
- 26 - Marquette T, Comat V, Robert G. Énucléation endoscopique de la prostate : indications, techniques et résultats. *Progrès en Urologie*. nov 2017;27(14):836-40

# Annexes

<b>T</b>	Tx	Tumeur primitive non évaluable
	T0	Tumeur primitive non retrouvée
	T1	Tumeur non palpable au toucher rectal et non visible à l'imagerie
		T1a : $\leq 5$ % du tissu réséqué avec score de Gleason $< 7$ ou absence de grade 4 ou 5 T1b : $> 5$ % du tissu réséqué ou score de Gleason $\geq 7$ ou présence de grade 4 ou 5 T1c : Découverte sur élévation du PSA
	T2	Tumeur limitée à la prostate
		T2a : tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins T2b : tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteinte des 2 lobes T2c : tumeur atteignant les 2 lobes
	T3	Extension au-delà de la capsule
		T3a : Extension extracapsulaire uni ou bilatérale T3b – Extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
	T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter, rectum, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne)
<b>N</b>	Nx	Ganglions régionaux non évaluables
	N0	Absence de métastase ganglionnaire
	N1	Atteinte ganglionnaire régionale
		N1mi : Métastase ganglionnaire $\leq 0,2$ cm (optionnel)
<b>M</b>	Mx	Métastases à distance non évaluables
	M0	Absence de métastase à distance
	M1	Métastase(s) à distance
		M1a : Ganglions non régionaux M1b : Os M1c : Autres sites

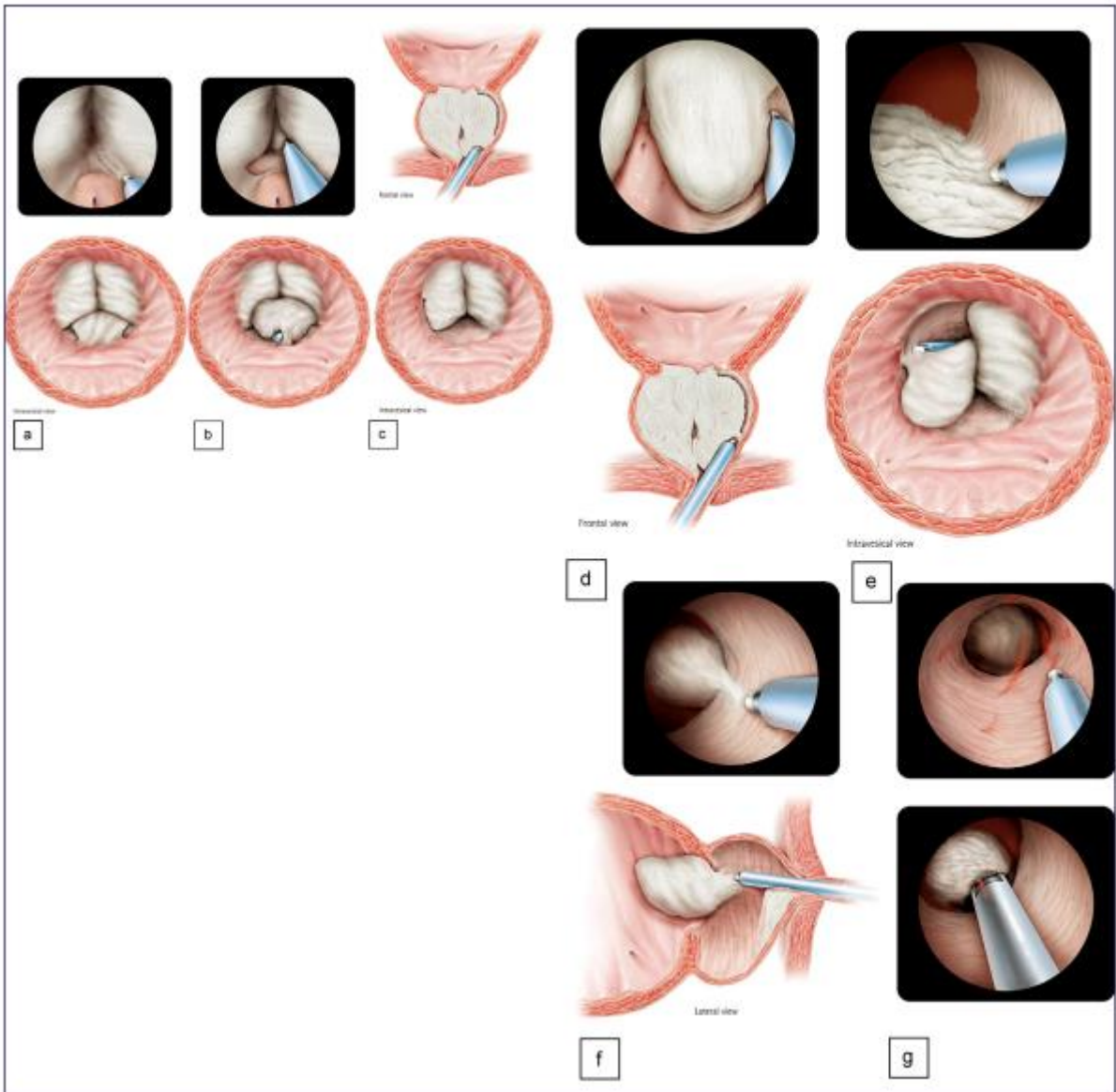
**Annexe 1 : Classification TNM 2016 (urofrance.org)**

Nom : ..... Prénom : ..... Date : .....

IPSS : International Prostate Score Symptom							
	Jamais	Environ 1 fois sur 5	Environ 1 fois sur 3	Environ 1 fois sur 2	Environ 2 fois sur 3	Presque toujours	
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu la sensation que votre vessie n'était pas complètement vidée après avoir uriné ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu besoin d'uriner moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une interruption du jet d'urine c'est à dire démarrage de la miction puis arrêt puis redémarrage ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, après avoir ressenti le besoin d'uriner, avec quelle fréquence avez vous eu des difficultés à vous retenir d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous eu une diminution de la taille ou de la force du jet d'urine ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Au cours du dernier mois, avec quelle fréquence avez vous dû forcer ou pousser pour commencer à uriner ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
	Jamais	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois	
Au cours du dernier mois écoulé, combien de fois par nuit, en moyenne, vous êtes-vous levé pour uriner (entre le moment de votre coucher le soir et celui de votre lever définitif le matin ?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 7 = léger</li> <li>• 8 – 19 = modéré</li> <li>• 20 – 35 = sévère</li> </ul>	Total = IPSS :						<input type="checkbox"/>

Évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires								
	Très satisfait	Satisfait	Plutôt satisfait	Partagé (ni satisfait, ni ennuyé)	Plutôt ennuyé	Ennuyé	Très ennuyé	
Si vous deviez vivre le restant de votre vie avec cette manière d'uriner, diriez-vous que vous en seriez :	0	1	2	3	4	5	6	<input type="checkbox"/>

## Annexe 2 : International Prostate Symptom Score



**Annexe 3 :** Technique chirurgicale de l'HoLEP « en 3 lobes » selon Gilling, d'après Marquette T et al. [20, 26]





**Comité Scientifique et Éthique  
des Hospices Civils de LYON**  
CSE-HCL – IRB 00013204

3, QUAI DES CELESTINS  
69002 LYON – FRANCE  
B.P. 2251 –  
69229 LYON CEDEX 02

*Scientific and Ethical Committee of Hospices Civils de Lyon  
- France -*

**Président**

Pr Cynille CONFAVREUX

**Bureau**

Sonia Benkhelifa (membre externe)  
Camille BOIN  
Pr Charles DUMONTET  
Dr Anthime FLAUS  
Dr Vanessa LABEYE  
Pr Delphine MAUCORT BOULCH  
Dr Marianne MAYNARD MUET  
Dr Julien PERON  
Pr Philippe VANHEMS

**Secrétariat CSE**

**Sect. Recherches sur Données - DRS**

Jonathan LARGUIER

☎ : 04.72.40.70.69

✉ : [jonathan.larguiier@chu-lyon.fr](mailto:jonathan.larguiier@chu-lyon.fr)

**Responsable DRS**

**Sect. Recherches sur Données**

Camille BOIN

☎ : 04.72.40.68.28

✉ : [camille.boin@chu-lyon.fr](mailto:camille.boin@chu-lyon.fr)

**OBJET** : Demande d'avis éthique au Comité Scientifique et Ethique des HCL

<b>Nom étude</b>	Impact de L'Énucléation Endoscopique de la Prostate au Laser pour troubles mictionnels obstructifs chez des patients en Surveillance Active pour un Cancer de Prostate. <b>EPSACAP</b>
<b>Type d'étude</b>	Rétrospective
<b>Numéro AGORA</b>	24-5016
<b>Investigateur</b>	Titre : Dr Hakim Fassi-Fehri Service : Urologie et Transplantation , Pavillon V , Hopital Edouard Herriot , Place d'Arsonval, Lyon
<b>Email</b>	Hakim.fassi-fehri@chu-lyon.fr
<b>Date demande</b>	Lyon, le 10/01/2024

Madame, Monsieur,

Je sollicite par la présente le Comité Scientifique et Ethique du CHU des Hospices Civils de Lyon pour un avis sur l'étude sur données (hors loi Jardé) sus citée en vue de publications scientifiques.

Dans l'attente de votre retour, je reste à votre disposition pour toute information complémentaire.

**Réponse du Comité Ethique et Scientifique**

<b>Date</b>	20/08/2024
<b>Numéro avis</b>	24-016
<b>Numéro Registre CNIL</b>	24-5016
<b>Avis</b>	<b>Favorable</b>

En vous remerciant d'avoir sollicité le Comité Scientifique et Éthique, je vous prie de croire à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

*We thank you to have submitted this question to the Scientific and Ethical Committee.*

*Sincerely yours*

Pr Cynille CONFAVREUX,  
Président du Comité Scientifique et Ethique des  
Hospices Civils de Lyon  
*Head of the Scientific and Ethic Committee*

**Annexe 4 : Avis du Comité Scientifique et Éthique des HCL**

## **Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance. Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

**Impact de l'énucléation endoscopique de la prostate au laser pour symptômes du bas appareil urinaire sur la surveillance active pour cancer de prostate**

**Introduction :** La surveillance active (SA) est une stratégie recommandée pour les cancers de prostate (CaP) à risque faible ou intermédiaire favorable évitant les traitements plus invasifs. Toutefois, le développement concomitant d'une hypertrophie bénigne de prostate (HBP) symptomatique peut nécessiter de réaliser une énucléation prostatique au laser holmium (HoLEP). Cette étude vise à évaluer l'impact de l'HoLEP chez les patients en SA pour un CaP.

**Matériel et méthode :** Les dossiers des patients en SA pour un CaP diagnostiqué entre 2010 et 2023 ont été revus rétrospectivement. Seuls les dossiers des patients avec une espérance de vie de plus de 10 ans et une durée de suivi d'au moins un an étaient retenus. Les résultats fonctionnels et carcinologiques ainsi que les données du suivi (recul, taux de PSA, densités du PSA, IRM prostatiques, biopsies prostatiques) ont été recueillis. Les patients opérés d'HoLEP ont été comparés aux autres patients, non opérés. Le critère de jugement principal était la sortie de SA.

**Résultats :** Au total, 310 patients en SA ont été inclus, parmi lesquels 62 (20%) ont reçu un HoLEP. Le volume prostatique était plus élevé dans le groupe HoLEP que dans le groupe de patients non opérés (70 vs 50 g,  $p < 0.0001$ ) et la densité de PSA plus faible (0,09 versus 0,12  $p < 0,0001$ ). Le volume médian énucléé était de 62mL (Q1-Q3 : 34-85). Du cancer de prostate GG 1 et 2 a été identifié sur les copeaux d'énucléation pour 17 (27%) et 3 (5%) patients, respectivement. Aucun patient n'avait un score  $\geq 3$  sur les copeaux d'énucléation. Le taux de sortie de SA était de 18% dans le groupe HoLEP versus 56% dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Aux dernières nouvelles, le PSA et la PSA-D étaient significativement plus bas dans le groupe HoLEP (2 versus 7,7  $p < 0,0001$  et 0,06 versus 0,14  $p < 0,0001$ ), respectivement.

**Conclusion :** La réalisation d'un HoLEP chez des patients en SA pour un CaP avec des SBAU dus à une HBP pourrait réduire le risque de sortir de la surveillance sans modifier les résultats oncologiques ni les options de traitement futur. L'HoLEP a un impact significatif sur les paramètres de la SA, modifiant le suivi des patients. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et établir des protocoles de suivi appropriés.

**Discipline :** Urologie

**Mots-clés :** Cancer de la prostate, Holmium laser enucleation of the prostate, Hypertrophie bénigne de prostate, Surveillance active

**Impact of Endoscopic Laser Enucleation of the Prostate for Lower Urinary Tract Symptoms on Active Surveillance for Prostate Cancer**

**Background:** Active surveillance (AS) is a recommended strategy for low- or favorable intermediate-risk prostate cancers (CaP), avoiding more invasive treatments. However, the concurrent development of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) may necessitate holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP). This study aims to evaluate the impact of HoLEP on patients under AS for CaP.

**Methods:** Medical records of patients under AS for CaP diagnosed between 2010 and 2023 were retrospectively reviewed. Patients with a life expectancy of more than 10 years and a follow-up of at least one year were included. Functional and oncological outcomes, as well as follow-up data (PSA levels, PSA density, MRI, prostate biopsies), were collected. Patients who underwent HoLEP were compared to those who did not. The primary endpoint was discontinuation of AS.

**Results:** A total of 310 patients under AS were included, of whom 62 (20%) underwent HoLEP. Prostate volume was higher in the HoLEP group than in the non-operated group (70 vs. 50 g,  $p < 0.0001$ ), and PSA density was lower (0.09 vs. 0.12  $p < 0.0001$ ). The median enucleated volume was 62 mL (IQR 34-85). Grade group (GG) 1 and 2 prostate cancer was identified in enucleated pathology in 17 (27%) and 3 (5%) patients, respectively. No patient had a GG lesion  $\geq 3$  on the enucleated pathology. The rate of AS discontinuation was 18% in the HoLEP group versus 56% in the control group ( $p < 0.01$ ). At last follow-up, PSA and PSA density were significantly lower in the HoLEP group (2 vs. 7.7  $p < 0.0001$  and 0.06 vs. 0.14  $p < 0.0001$ , respectively).

**Conclusion:** Performing HoLEP in patients under AS for PCa with LUTS due to BPH may reduce the risk of exiting surveillance without altering oncological outcomes or future treatment options. HoLEP significantly impacts AS parameters, modifying patient monitoring. Further studies are needed to confirm these findings and establish appropriate follow-up protocols.

**Discipline:** Urology

**Keywords:** Active Surveillance, Benign Prostatic Hyperplasia, Holmium laser enucleation of the prostate, Prostate Cancer