

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Surveillance active du cancer de prostate de faible risque :
Comparaison des résultats oncologiques à moyen terme dans les
groupes de moins ou de plus de 60 ans.**

Présentée et soutenue publiquement le 28/01/2021 à 18h00
au Pôle Recherche
par **Toufik BENHEDDI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jonathan OLIVIER

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Active surveillance of low-risk prostate cancer:
Comparison of the oncological outcomes
between men younger and older than 60
years old.

Surveillance active du cancer de prostate de faible risque : Comparaison
des résultats oncologiques à moyen terme dans les groupes de moins
ou de plus de 60 ans.

ABSTRACT (267 words)

Background: Active surveillance (AS) is now recommended as a safe option for the management of low-risk prostate cancer (LRPCa). If younger men may benefit the most from a differed treatment strategy, we need to assess oncological outcomes of AS according to age.

Objective: To compare the oncological outcomes of AS between group of men younger or older than 60 years old.

Material and Method: Retrospective analysis of a monocentric database of 246 patients managed with AS for a low risk PCa (Grade Group 1) between 2007 and 2019. We compared outcomes as AS discontinuation free survival, cause of AS discontinuation and unfavorable oncological outcomes in case of AS discontinuation between the 2 age groups using the Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression.

Results: Among the 246 men who met eligibility criteria and started AS, 51 and 195 men were younger and older than 60 years old, respectively. Median follow-up was 5.3 years. At 5yr, AS discontinuation free-survival was 71% (95%CI:68-74) for the whole cohort, 75% (95%CI:68- 82) and 70% (95%CI:67-74) in the younger and older men group, respectively. There was no significant difference between the 2 groups in the all-cause AS discontinuation-free survival ($p=0.46$). Out of 59 actively treated (9-younger and 50-older patients), 7 (11.9%) had biological recurrence and 1 (2%) had progression to distant metastatic lymph node. There was no significant difference on unfavorable oncological outcomes at the end of AS ($p=0.71$).

There was no progression to bone metastatic disease and no specific death.

Conclusion: There was no difference in the oncological outcomes of AS between groups of men younger and older than 60 years old.

Résumé (traduction) :

Contexte: La surveillance active (SA) est désormais recommandée comme une option sûre pour la prise en charge du cancer de la prostate à faible risque (LRPCa). Si les hommes plus jeunes pourraient bénéficier le plus d'une stratégie de traitement différé, nous devons encore évaluer les résultats oncologiques de la SA en fonction de l'âge.

Objectif: comparer les résultats oncologiques de la SA entre un groupe d'hommes de moins ou de plus de 60 ans.

Matériel et méthode: Analyse rétrospective d'une base de données monocentrique de 246 patients traités par SA pour un PCa à faible risque (Groupe Grade 1) entre 2007 et 2019. Nous avons comparé les résultats oncologiques tels que la survie sans arrêt de la SA, les résultats oncologiques défavorables à l'arrêt de la SA en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et la régression des risques proportionnels de Cox.

Résultats: Parmi les 246 hommes qui répondaient aux critères d'éligibilité et qui ont commencé la SA, 51 et 195 hommes étaient âgés respectivement de moins et de plus de 60 ans. Le suivi médian était de 5,3 ans. À 5 ans, la survie sans arrêt de SA était de 71% (95%CI:68-74) sur toute la cohorte, 75% (95%CI:68- 82) 70% (95%CI:67-74) dans le groupe des hommes jeunes et dans celui des hommes âgés, respectivement. Il n'y avait aucune différence significative entre les hommes de moins de 60 ans et de 60 ans ou plus sur la survie sans interruption de la SA toutes causes confondues ($p = 0,46$). Sur 59 patients traités activement (9 plus jeunes et 50 plus âgés), 7 patients (11,9%) ont eu une récurrence biologique et 1 (2%) une progression vers un ganglion métastatique distant. Il n'y avait pas de différence significative sur les résultats oncologiques défavorables à la fin de la SA ($p = 0,71$).

Il n'y a pas eu de progression vers une maladie métastatique osseuse ni de décès spécifique.

Conclusion: Il n'y avait aucune différence dans les résultats oncologiques de la SA entre les groupes d'hommes de moins et de plus de 60 ans.

INTRODUCTION

Active surveillance (AS) is a recommended strategy as an alternative to immediate standard active treatments for patients with low-risk prostate cancer (PCa) by clinical guidelines all over the world (1-4).

These recommendations are based on the safety of AS for low-risk PCa (LRPCa) (5), combined with better quality of life than standard curative treatments with significant adverse effects (6).

Thus, AS has been increasingly used for the management of LRPCa since 2010 (7-9).

However, there is a disparity between men with LRPCa who benefit from AS: young men tend to be managed more with active treatment than old men (7).

It also has been hypothesized that early onset PCa could be considered as a distinct phenotype, both from a clinical and aetiological perspective, with a higher cause-specific mortality than men diagnosed at an older age, among those with high-grade and advanced-stage PCa (10).

However, older age has been reported as an independent predictor of unfavorable PCa at diagnosis in patients who fulfilled AS criteria (11). These misclassifications might be lower with the now recommended use of magnetic resonance imaging (MRI) prior to biopsy: in the ASIST study, the use of MRI at entry or within the first year of AS was associated with fewer AS discontinuation and fewer biopsy grade reclassification (12).

To assess if AS is still a safe option in young men is a crucial question, because young men are those who would benefit the most from AS as an alternative to standard active treatment (13), and because of the decrease of median age at diagnosis (14).

The objective of this study was to compare the oncological outcomes of AS between younger and older men in a LRPCa AS cohort.

Introduction (traduction)

La surveillance active (SA) est une stratégie recommandée comme alternative aux traitements actifs standard immédiats pour les patients atteints de cancer de la prostate à faible risque (PCa) par les recommandations du monde entier (1-4).

Ces recommandations sont basées sur la sûreté de la SA pour le PCa à faible risque (LRPCa) (5), associée à une meilleure qualité de vie que les traitements curatifs classiques avec des effets indésirables significatifs (6).

Ainsi, la SA est de plus en plus utilisée pour la prise en charge du LRPCa depuis 2010 (7-9). Cependant, il existe une disparité entre les hommes atteints de LRPCa qui bénéficient de la SA: les jeunes hommes ont tendance à être davantage pris en charge par un traitement actif que les hommes âgés (7). Il a également été émise l'hypothèse que le PCa à début précoce pourrait être considéré comme un phénotype distinct, à la fois d'un point de vue clinique et étiologique, avec une mortalité spécifique plus élevée que les hommes diagnostiqués à un âge plus avancé, parmi ceux ayant un grade élevé et un stade avancé de PCa (10). Cependant, un âge plus avancé a été rapporté comme un prédicteur indépendant de PCa défavorable au moment du diagnostic chez les patients qui remplissaient les critères de la SA (11). Ces erreurs de classification pourraient être plus faibles avec l'utilisation désormais recommandée de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avant la biopsie: dans l'étude ASIST, l'utilisation de l'IRM à l'entrée ou au cours de la première année de SA était associée à moins d'abandon de la SA et à moins de reclassification du grade de biopsie (12).

Évaluer si la SA est une option sûre également chez les jeunes hommes est une question cruciale, car les jeunes hommes sont ceux qui bénéficieraient le plus de la SA comme alternative au traitement actif standard (13), mais aussi en raison de la diminution de l'âge médian au moment du diagnostic (14).

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats oncologiques de la SA entre les hommes jeunes et âgés dans une cohorte de LRPCa traités par SA.

MATERIAL AND METHOD

Study design and population

We retrospectively collected data of a prospectively accrued cohort enrolling men on AS at Lille University Hospital (data base protection authorization obtained and patients' consents collected).

All consecutive patients between 01/01/2007 and 31/12/2019 who accepted AS were enrolled.

Inclusion criteria were life expectancy > 10 years, men with LRPCa as determined by trans-rectal ultrasound 12 cores systematic biopsy (SB) with Grade group 1 only, maximum cancer core length (MCCL) of 5mm per core, maximum of 3 positive cores and clinical stage \leq cT2.

Mp-MRI were performed using a 1.5 Tesla system with a pelvic phased array coil and interpreted by a urologist with 20 years of experience in MRI prostate reading. A negative MRI was defined as PiRADS score \leq 2 and positive MRI as PiRADS score \geq 3. In case of suspicious MRI, negative targeted biopsies defined a false-positive MRI.

Exclusion criteria were 5 α -reductase inhibitor use, positive MRI confirmed with positive targeted biopsy, absence of pre-biopsy MRI and less than 1 year of follow-up.

Active surveillance follow-up protocol

Monitoring included systematic semiannual PSA measurement and annual digital rectal examination (DRE). MRI was performed if there was a sustained rising PSA (PSA velocity >0.5ng/mL/year) at 2 separated tests, or an anomaly at DRE. Repeated systematic and targeted biopsies were performed if mpMRI was suspicious (defined by PiRADS classification score of 3 to 5).

Oncological progression was defined if the patient no longer matched the inclusion criteria of AS.

Age groups

We defined the “younger patients” group as patients aged 59 years old or less at diagnosis. The “older patients” group included patients aged 60 years old or more at diagnosis. This definition was based on a putative threshold for clinical practice (15) and agrees with the current literature (16, 17). The date of diagnosis was recorded as the date of the first positive biopsy specimen. Duration of follow-up was calculated from the date of diagnosis to the date of last contact.

Collected data

We described body mass index (BMI), Charlson’s score, PSA measurement, DRE outcome, MRI outcomes, prostate volume, PSA density, MCCL and number of biopsy cores positive for cancer at diagnosis, using frequency tables, means and medians.

We classified the causes of AS discontinuation in three groups: Oncological progression (GG2 or more or MCCL>5mm or >3 positive cores or ≥ 1 targeted core positive), active treatment without oncological progression (patient’s or physician’s choice), no active treatment (non-PCa death, watchful waiting because of comorbidity).

We defined the unfavorable oncological outcomes at AS discontinuation as a composite outcome: GG ≥ 3 in biopsy or at radical prostatectomy (RP) and/or $\geq T3$ stage in mpMRI or at RP and/or lymph node invasion at RP or at imaging.

definitions of biological recurrence were: PSA>0.2ng/mL after RP, PSA>nadir+2 after radiation-therapy.

Biological recurrence-free survival was defined by the time from the initiation of treatment to the biological recurrence.

We defined radical treatments as RP and radiation therapy, with or without hormonotherapy.

Active treatments included radical treatments and focal treatments as high intensity focalized ultrasound (HIFU) and partial anterior prostatectomy.

The primary objective was to compare age groups on all-cause AS discontinuation-free survival. The time in AS was calculated from the date of diagnosis to the date of AS discontinuation.

Secondary objectives were to compare age groups on the causes of AS discontinuation, unfavorable oncological outcomes at the end of AS, biological recurrence-free survival for men undergoing active treatment at the end of AS, and biological recurrence-free survival for men undergoing radical active treatment at the end of AS.

Statistics

Categorical variables were described in terms of frequency and percentage. Continuous variables were described as mean \pm standard deviation or median and interquartile range. Distributions were checked graphically and using Shapiro-Wilk test.

Patient's characteristics were compared between young and old patients using Chi-square test for categorical variables and using Student's t test (or Mann-Whitney U test in case of non-Gaussian distribution) for continuous variables.

Oncological results of poor prognosis at the end of active surveillance were compared between young and old patients using Chi-square test.

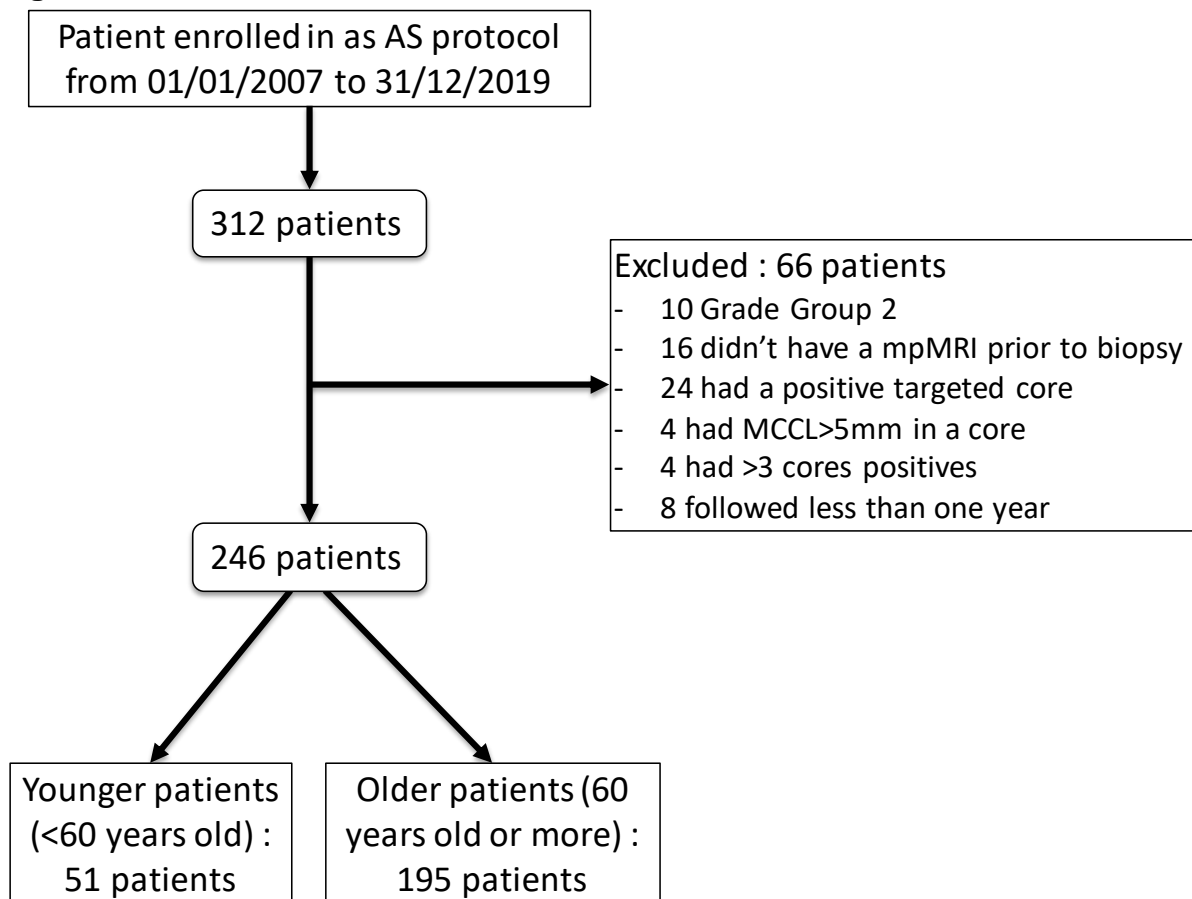
The duration of active surveillance was described using the Kaplan-Meier method (patients who did not stop their active surveillance at the end of follow up were censored). A Cox proportional hazard model was used to assess the effect of age at diagnosis (as continuous parameter and as binary parameter according to the cut off of 60) on the duration of active surveillance. Hazard Ratio were estimated with their 95% confidence interval.

Among patients whose active surveillance has been stopped, recurrence-free duration has been described by the Kaplan-Meier method and compared between young and old patients using a Cox proportional hazard model. Statistical testing was conducted at the two-tailed α -level of 0.05. Data were analyzed using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

From 01/01/2007 to 31/12/2019, 312 patients were managed by AS. Sixty-six did not match our eligibility criteria. Of the 246 eligible men, 51 were younger than 60 years old at diagnosis, and 195 were 60 years old or older (Figure 1). Median follow-up of the overall cohort was 5.3 years (IQR 3.2 ; 7.8): 5.3 years in men younger than 60 and 5.2 years in men 60 years old or older, with no significant difference ($p=0.67$)

Figure 1 : Flow-chart



AS = active surveillance ; mpMRI = multi parametric magnetic resonance imaging, MCCL = maximal cancer core length

Clinical and cancer characteristics at AS inclusion are summarized in table1. Groups were comparable except for the Charlson's score that was significantly lower in the younger group (Table 1).

Table 1: Clinical and cancer characteristics in younger (<60 years old) and older patients (≥60 years old) at AS inclusion.

Variable	Young patients <60yo (n=51)	Old patients ≥60yo (n=195)	p-value
Median BMI, kg/cm ² (IQR)	25.5 (23.8 ; 29.8)	26.6 (24.3 ; 28.7)	0.93
Median Charlson's score, n (IQR)	1 (1 ; 1)	3 (2 ; 4)	<0.001
Median PSA, ng/mL(IQR)	5.8 (4.4 ; 8.4)	6.4 (5.3 ; 8.5)	0.055
Suspicious initial DRE, n (%)	6 (12.2)	33 (17.4)	0.39
Initial mpMRI result			0.44
Pirads≤2, n (%)	26 (51.0)	90 (46.2)	
Pirads=3, n (%)	8 (15.7)	47 (24.1)	
Pirads≥4, n (%)	17 (33.3)	58 (29.7)	
Median number of suspicious lesions at initial mpMRI, n (IQR)	0 (0 ; 1)	1 (0 ; 1)	0.97
Median prostatic volume at initial mpMRI, cm ³ (IQR)	46.0 (37.0 ; 73.0)	57.0 (40.0 ; 80.0)	0.12
Median PSA density at diagnosis, ng/mL/ cm ³ (IQR)	0.1 (0.1 ; 0.2)	0.1 (0.1 ; 0.2)	0.92
Number of positive cores			0.100
1 core, n (%)	40 (78.4)	137 (70.3)	
2 cores, n (%)	11 (21.6)	43 (22.1)	
3 cores, n (%)	0 (0.0)	15 (7.7)	
Median MCCL, mm (IQR)	1.0 (1.0 ; 2.0)	1.0 (1.0 ; 2.0)	0.25

AS = active surveillance, BMI = body mass index, PSA = prostate specific antigen, DRE = digital rectal examination, mpMRI = multi parametric Magnetic Resonance Imaging, MCCL = maximal cancer core length, yo = years old

- Primary outcome

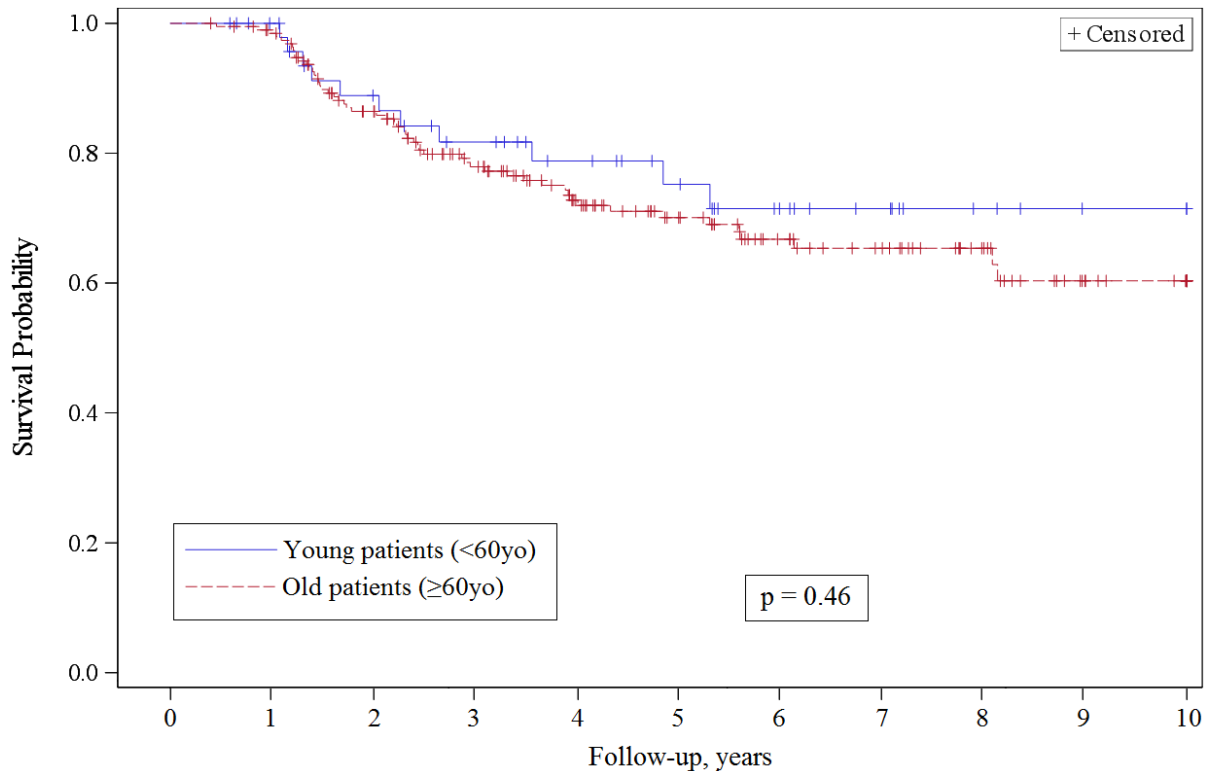
All-cause AS discontinuation-free survivals at 3 years were 81.7% (95%CI: [75.9 ; 87.6]) and 77.9% (95%CI : [74.8 ; 81.0]) for younger and older patients respectively.

At 5 years, all-cause AS discontinuation-free survivals were 75.2% (95%CI: [68.2 ; 82.2]) and 70.1% (95%CI : [66.6 ; 73.8]) for younger and older patients respectively.

There was no significant difference between groups for all-cause AS discontinuation-free survival (p=0.46). (Figure 2).

When assessing age as a continuous variable, there was no correlation found between age and duration of AS (HR=1.073 per 5 years increase, 95%CI: [0.892 ; 1.291], p=0.45).

Figure 2 : Kaplan-meier survival curve of AS of the young and old patient's group.



No. At risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Overall	246	234	189	151	116	91	65	52	34	16	11
Young patients	51	47	38	32	26	21	14	10	5	2	2
Old patients	195	187	151	119	90	69	51	41	28	13	9

- Secondary outcomes

Among men who discontinued AS, the number of patients was too small in the young men's group to make a statistical comparison of the causes of AS discontinuation. For both age groups, oncological progression was the main cause of AS discontinuation. These causes are summarized in the Table 2

Table 2 : Causes of AS discontinuation

Cause of AS discontinuation	Young patients ≤59yo (n=11)	Old patients ≥60yo (n=56)*
Oncological progression, n (%)	9 (81.8)	48 (85.7)
Active treatment without oncological progression, n (%)	0 (0.0)	1 (1.8)
No active treatment and no oncological progression, n (%)	2 (18.2) 2 non-PCa deaths	6 (10.7) 3 WW and 3 non-PCa deaths

*Cause of AS discontinuation was unknown for 1 patient who performed radical treatment in another center.

The unfavorable oncological outcomes occurred for 2 of the 11 younger patients that ended AS (18.2%), and for 16 of the 56 older patients (28.6%), with no significant differences between the two groups ($p = 0.71$)

Among the 67 patients who discontinued AS, 3 had other comorbidity and switched to watchful waiting, and there were 5 non-PCa death (Table 2).

There were 59 (24%) patients undergoing an active treatment of prostate cancer: 9 young men and 50 old men. Among them, there were 50 radical treatments: 8 young men and 42 old men. The treatments chosen are described in the Table 3.

Table 3 : Active treatment at the end of AS

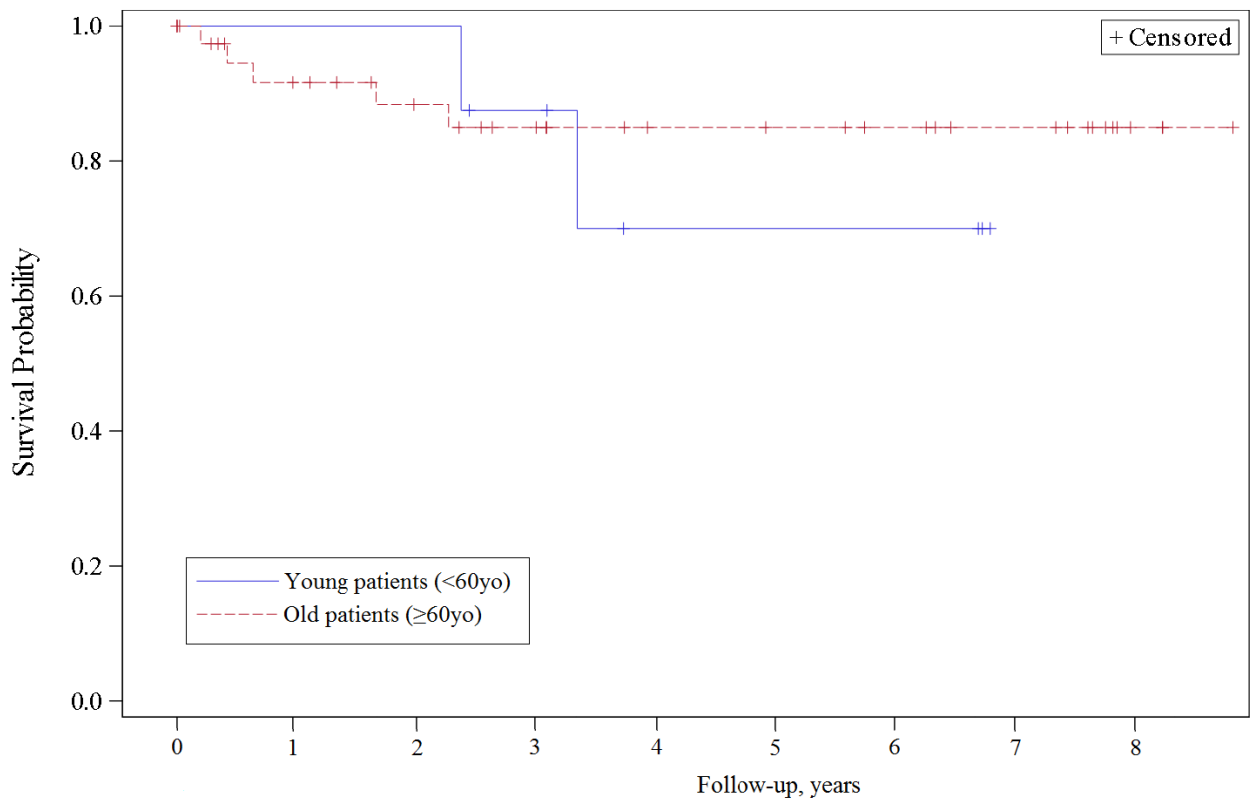
Treatment at the end of AS	Young patients ≤59yo (n=9)	Old patients ≥60yo (n=50)
HIFU, n (%)	0	5 (10.0)
PAP, n (%)	0	1 (2.0)
Brachytherapy, n (%)	1 (11.1)	2 (4.0)
RP, n (%)	8 (88.9)	32 (64.0)
RT, n (%)	0	7 (14.0)
RT+ADT, n (%)	0	3 (6.0)

AS = active surveillance, HIFU = high intensity focused ultrasound, PAP = partial anterior prostatectomy, RP: radical prostatectomy, RT = radiation therapy, ADT = androgen deprivation therapy.

Among the 9 patients that had a focalized active treatment, 3 finally had a radical treatment, without biological recurrence since then.

There were 7 biological recurrences after radical treatment: 2 in the younger group and 9 in the older group. Survival curves are shown in the Figure 3. However, there were too few recurrences in the young patient's group to make a statistical test for comparison of biological recurrence-free survival.

Figure 3 : recurrence-free survival curves after radical treatment



No. At risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Overall		50	39	32	24	20	19	14	11	3
Young patients		8	8	6	3	3	3	0	0	0
Old patients		42	31	26	21	17	16	14	11	3

Only 1 patient (0.4%), aged 63 years old at diagnosis, developed distant lymph node metastases.

There were no specific death reported and no bones metastatic disease.

In the Table 4, we described the oncological findings and treatments for the 7 patients that had biological recurrence after radical treatment, including the patient that developed lymph node metastases (Table 4).

Table 4: Oncological findings and treatments of the patients who had biological recurrence after active treatment following active surveillance

Patient	Age at diagnosis	Initial MRI findings : suspicious location	Initial biopsy findings	AS follow-up	AS duration (months*)	First active treatment	biological recurrence (months*)	Management of recurrence	Current status
1	73	Not suspicious	ISUP 1 : right mid-gland	Patient did not perform PSA for 2 years from diagnosis. Biopsy at 2 years : ISUP4 right mid-gland and left base	26	RP : ISUP 3 anterior 22mm pT3a N0 R0	33	No recurrence or metastases found at first imaging, then the patient refused to pursue the follow up	Death from unknown cause at 51 months of follow up
2	63	Not suspicious	ISUP 1 : left apex	Biopsy at 12 months : ISUP 3 on 2 targeted cores anterior apex	15	RP : ISUP 3 anterior apex pT3a N0 R1	35	RT At 47 months : oligo-metastatic recurrence treated by RT + ADT 6 months At 81 months : lymph node metastatic recurrence treated by ADT	Negative PSA with ADT (follow up : 92 months)
3	56	Left base + anterior	ISUP 1 : left base, 2 TC negative	Biopsy at 14 months : ISUP 1 left base and mid-gland	17	RP : ISUP 2 10mm, left, pT2a N0 R0	57	RT + ADT	remission (follow-up : 100 months)
4	62	anterior	ISUP 1 : right base, 2 TC negative	At 54 months : negative biopsy Biopsy at 70 months : ISUP 2 right base	74	RP : pT3a N1 R1 ISUP 3	76	RT + ADT	remission (follow-up : 88 months)
5	66	Left apex	ISUP 1 : right mid-gland, 2 TC negative	Biopsy at 14 months : ISUP 3 on 3 targeted cores anterior	16	RP : pT3a N0 R1 ISUP 2 34mm anterior	44	RT	remission (follow-up : 95 months)
6	59	Not suspicious	ISUP 1 : right base	Biopsy at 18 months : ISUP 1 on 2 targeted cores left base	20	RP : pT2c Nx R1 ISUP 1 7mm bilateral base	48	RT	remission (follow-up : 61 months)
7	64	Right base + anterior apex	ISUP 1 : bilateral apex, 2 TC negative	Rapid increase of PSA. Biopsy at 14 months : ISUP 3 bilateral on 5 cores	16	RP : pT3b N0 R1 bilateral	21	RT + ADT	remission (follow-up : 41 months)

AS = active surveillance, MRI = magnetic resonance imaging, TC = targeted core, RP: radical prostatectomy, RT = radiation therapy, ADT = androgen deprivation therapy, HIFU = high intensity focused ultrasound, PAP = partial anterior prostatectomy, *follow-up data are described with the time from initial diagnosis to even

DISCUSSION

AS is a safe option for well selected men with LRPCa (5), and because it provides the best health-related quality of life in comparison with standard active treatments (6), it is now recommended for the management of LRPCa (1-4).

Younger men with LRPCa are those who could benefit the most of AS, because younger men report higher sexual and urinary function scores than older men, and also higher sexual function decrease rates after radical treatment (13), but studies showed that they are still managed less with AS than older men (7).

This difference in the management of LRPCa can be explained by the fear to miss the opportunity for cure for younger men (18). But no study found worse outcomes between younger and older men with LRPCa managed with AS (19).

Instead, in previous studies, older age was associated with an increased risk of biopsy grade reclassification during AS (15), and was associated with a higher risk of grade reclassification to aggressive PCa in men on AS (16).

The current study found no significant difference on all-cause AS discontinuation-free survival ($p=0.46$) (Figure 2). Also, there was no difference on unfavorable oncological outcomes at the end of AS.

There were few (7) biological recurrence after radical treatment, only 1 patient (0.4%) developed lymph node metastases, and there were no specific death reported and no bones metastatic disease, after a median follow up of 5.3 years.

Our study is somehow in accord with current literature. Some found better outcomes of AS in younger patients: a meta-analysis and systematic review of 8 articles showed that younger patients have a lower risk of Gleason score upgrading and biopsy progression (20). In a cohort of 1433 patients managed with AS, Leapman et al. showed that age <60 years was associated with decreased risk of biopsy grade reclassification, but not with risk of definitive treatment, after a median follow up of 49 months (15). Other, like ours, did not show differences between young and old men: in a recent study, with a cohort of 2084 patients, Salari et al. showed no significant difference between men younger than 60 and 60 years old or older in the 5-year rates of biopsy progression-free survival, treatment-free survival, metastasis-free survival or prostate cancer specific survival, after a median follow up of 6.2 years (17). But there was no study reporting worse outcomes of AS in young patients.

This study is, to our knowledge, the first study to compare outcomes of AS between young and older men in a cohort with all patients having a negative MRI at entry.

And because almost every patient included performed a mpMRI prior to biopsy since 2007, this cohort matches the current recommendations for the diagnosis strategy of PCa (1-4), with a median follow up of 5.3 years.

One of the strengths of our study relies on the homogeneity of the population, with all 246 patients having low volume LRPCa at diagnosis, without significant disease difference between age groups.

Our study is not without limitations. First, it is a retrospective monocentric cohort study, with the inherent bias of these types of studies.

Then, our analysis was limited by the moderate sample size. The selective eligibility criteria reduced the number of patients that could have been included. However, we believe that the consequential homogeneity of the population analyzed improved the strength of our results.

Finally, we did not show difference in the outcomes of AS between younger and older patients, but we did not demonstrate the equivalence of them.

However, this study adds up to multiple studies that did not show any scientific evidence for an underutilization of AS to manage LRPCa in young men. Hence it is quite reasonable to provide a large access to AS for the management of LRPCa, irrespective of the patient's age.

Conclusion

This study did not show significant difference on all-cause AS discontinuation-free survival. There also was no significant difference in the unfavorable oncological outcomes at the end of AS.

This result comfort our knowing about the safety of active surveillance for younger men with LRPCa. Hence, we may use AS to manage more young patients with LRPCa, so that they would benefit this option as often as the older men.

We also hope that with a larger use of AS for LRPCa, particularly for young men, the doctors's fear of overtreatment may be lower, and the patients's acceptance for screening of PCa may be higher.

Discussion (traduction) :

La SA est une option sûre pour les hommes bien sélectionnés atteints de LRPCa (5), et parce qu'elle offre la meilleure qualité de vie liée à la santé par rapport aux traitements actifs standard (6), elle est désormais recommandée pour la prise en charge du LRPCa (1-4).

Les hommes plus jeunes atteints de LRPCa sont ceux qui pourraient bénéficier le plus de la SA, car les hommes plus jeunes rapportent des scores de fonction sexuelle et urinaire plus élevés que les hommes plus âgés, ainsi que des taux de diminution de la fonction sexuelle plus élevés après un traitement radical (13), mais des études ont montré qu'ils sont toujours moins pris en charge par SA que les hommes plus âgés (7).

Cette différence dans la prise en charge du LRPCa peut s'expliquer par la peur de rater l'opportunité de guérison chez les hommes plus jeunes (18). Mais aucune étude n'a trouvé de résultats plus défavorables chez les hommes plus jeunes par rapport aux plus âgés atteints de LRPCa pris en charge par SA (19).

Au contraire, dans les études précédentes, un âge plus avancé était associé à un risque accru de reclassification du grade de biopsie pendant la SA (15), et était associé à un risque plus élevé de reclassification en PCa agressif chez les hommes sous SA (16).

Cette étude n'a trouvé aucune différence significative sur la survie sans interruption de la SA toutes causes confondues ($p = 0,46$) (figure 2). En outre, il n'y avait aucune différence sur les résultats oncologiques défavorables à la fin de la SA. Il y a eu peu ($n=7$) de récurrence biologique après un traitement radical, un seul patient (0,4%) a développé des métastases ganglionnaires, et aucun décès spécifique n'a été signalé ni aucune maladie métastatique osseuse, après un suivi médian de 5,3 ans.

Notre étude est en quelque sorte en accord avec la littérature actuelle. Certains ont trouvé de meilleurs résultats de la SA chez les patients plus jeunes: une méta-analyse et revue systématique de 8 articles a montré que les patients plus jeunes ont un risque plus faible de reclassification du score de Gleason et de progression de la biopsie (20). Dans une cohorte de 1433 patients pris en charge par SA, Leapman et al. ont montré que l'âge <60 ans était associé à une diminution du risque de reclassification du grade de biopsie, mais pas du risque de traitement définitif, après un suivi médian de 49 mois (15). D'autres, comme la nôtre, n'ont pas montré de différences entre les hommes jeunes et âgés: dans une étude récente, avec une cohorte de 2084 patients, Salari et al. n'a montré aucune différence significative entre les hommes de moins de 60 ans et de 60 ans ou plus dans les taux de survie à 5 ans sans progression, de survie sans traitement, de survie sans métastase ou de survie spécifique au cancer de la prostate, après un suivi médian de 6,2 ans (17). Mais aucune étude n'a rapporté de moins bons résultats de la SA chez les jeunes patients.

Cette étude est, à notre connaissance, la première étude à comparer les résultats de la SA entre les hommes jeunes et plus âgés dans une cohorte avec tous les patients ayant eu une IRM négative à l'entrée. Et comme presque tous les patients inclus ont réalisé une IRM avant la biopsie depuis 2007, cette cohorte correspond aux recommandations actuelles pour la stratégie de diagnostic de la PCa (1-4), avec un suivi médian de 5,3 ans.

L'un des points forts de notre étude repose sur l'homogénéité de la population, les 246 patients ayant un LRPCa de faible volume au moment du diagnostic, sans différence significative de maladie entre les groupes d'âge.

Notre étude n'est pas sans limites. Premièrement, il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique, avec les biais inhérent à ces types d'études. Ensuite,

notre analyse a été limitée par la taille modérée de l'échantillon. Les critères d'éligibilité sélectifs ont réduit le nombre de patients qui auraient pu être inclus. Cependant, nous pensons que l'homogénéité consécutive de la population analysée a amélioré la solidité de nos résultats.

Enfin, nous n'avons pas montré de différence dans les résultats de la SA entre les patients plus jeunes et plus âgés, mais nous n'avons pas démontré leur équivalence. Cependant, cette étude s'ajoute à de multiples études qui n'ont montré aucune preuve scientifique justifiant la sous-utilisation de la SA pour prendre en charge le LRPCa chez les jeunes hommes. Il est donc raisonnable de permettre un large accès à la SA pour la prise en charge du LRPCa, quel que soit l'âge du patient.

Conclusion :

Cette étude n'a pas montré de différence significative sur la survie sans interruption de la SA toutes causes confondues. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans les résultats oncologiques défavorables à la fin de la SA. Ce résultat conforte notre connaissance de la sûreté de la surveillance active pour les hommes plus jeunes atteints de LRPCa. Par conséquent, nous pouvons utiliser la SA pour gérer plus de patients jeunes atteints de LRPCa, afin qu'ils bénéficient de cette option aussi souvent que les hommes plus âgés. Nous espérons également qu'avec une utilisation plus large de la surveillance active du LRPCa, en particulier pour les jeunes hommes, la crainte des médecins de subir un traitement excessif sera peut-être plus faible et l'acceptation des patients pour le dépistage du PCa sera peut-être plus élevée.

References

1. Mottet N, van den Bergh R, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch M, De Santis M et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2021;79(2):243-262.
2. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. mars 2018;199(3):683-90.
3. Bruinsma SM, Bangma CH, Carroll PR, Leapman MS, Rannikko A, Petrides N, et al. Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nat Rev Urol*. mars 2016;13(3):151-67.
4. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: prostate cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. nov 2020;30(12S):S136-251.
5. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 20 janv 2015;33(3):272-7.
6. Jeldres C, Cullen J, Hurwitz LM, Wolff EM, Levie KE, Odem-Davis K, et al. Prospective quality-of-life outcomes for low-risk prostate cancer: Active surveillance versus radical prostatectomy. *Cancer*. 2015;121(14):2465-73.
7. Mahal AR, Butler S, Franco I, Muralidhar V, Larios D, Pike LRG, et al. Conservative management of low-risk prostate cancer among young versus

older men in the United States: Trends and outcomes from a novel national database. *Cancer*. 01 2019;125(19):3338-46.

8. Mahal BA, Butler S, Franco I, Spratt DE, Rebbeck TR, D'Amico AV, et al. Use of Active Surveillance or Watchful Waiting for Low-Risk Prostate Cancer and Management Trends Across Risk Groups in the United States, 2010-2015. *JAMA*. 19 févr 2019;321(7):704-11.
9. Komisarenko M, Martin LJ, Finelli A. Active surveillance review: contemporary selection criteria, follow-up, compliance and outcomes. *Transl Androl Urol*. avr 2018;7(2):243-55.
10. Salinas CA, Tsodikov A, Ishak-Howard M, Cooney KA. Prostate cancer in young men: an important clinical entity. *Nat Rev Urol*. juin 2014;11(6):317-23.
11. Suardi N. Re: Active Surveillance of Prostate Cancer is a Viable Option in Men Younger than 60 Years. *Eur Urol*. 2019;76(3):404.
12. Klotz L, Pond G, Loblaw A, Sugar L, Moussa M, Berman D, et al. Randomized Study of Systematic Biopsy Versus Magnetic Resonance Imaging and Targeted and Systematic Biopsy in Men on Active Surveillance (ASIST): 2-year Postbiopsy Follow-up. *Eur Urol*. mars 2020;77(3):311-7.
13. Brajtbord JS, Punnen S, Cowan JE, Welty CJ, Carroll PR. Age and baseline quality of life at radical prostatectomy--who has the most to lose? *J Urol*. août 2014;192(2):396-401.
14. Lin DW, Porter M, Montgomery B. Treatment and survival outcomes in young men diagnosed with prostate cancer: a Population-based Cohort Study. *Cancer*. 1 juill 2009;115(13):2863-71.

15. Leapman MS, Cowan JE, Nguyen HG, Shinohara KK, Perez N, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance in Younger Men With Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juin 2017;35(17):1898-904.
16. Druskin SC, Mamawala M, Tosoian JJ, Epstein JI, Pavlovich CP, Carter HB, et al. Older Age Predicts Biopsy and Radical Prostatectomy Grade Reclassification to Aggressive Prostate Cancer in Men on Active Surveillance. *J Urol*. 2019;201(1):98-104.
17. Salari K, Kuppermann D, Preston MA, Dahl DM, Barrisford GW, Efsthathiou JA, et al. Active Surveillance of Prostate Cancer is a Viable Option for Men Younger than 60 Years. *J Urol*. 2019;201(4):721-7.
18. D'Amico AV. Active Surveillance Versus Treatment of Prostate Cancer: Should Metastasis Be the Primary End Point? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2017;35(15):1638-40.
19. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol*. avr 2016;13(4):205-15.
20. Mahran A, Turk A, Buzzy C, Wang M, Yang J, Neudecker M, et al. Younger Men With Prostate Cancer Have Lower Risk of Upgrading While on Active Surveillance: A Meta-analysis and Systematic Review of the Literature. *Urology*. nov 2018;121:11-8.

AUTEUR : Nom : Benheddi

Prénom : Toufik

Date de soutenance : 28/01/2021

Titre de la thèse : Surveillance active du cancer de prostate de faible risque : Comparaison des résultats oncologiques à moyen terme dans les groupes de moins ou de plus de 60 ans.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Onco-urologie

DES + spécialité : *urologie*

Mots-clés : Surveillance active, cancer de prostate, faible risque, moyen terme, jeune, âgé, 60 ans

Résumé :

Contexte: La surveillance active (SA) est désormais recommandée comme une option sûre pour la prise en charge du cancer de la prostate à faible risque (LRPCa). Si les hommes plus jeunes pourraient bénéficier le plus d'une stratégie de traitement différé, nous devons encore évaluer les résultats oncologiques de la SA en fonction de l'âge.

Objectif: comparer les résultats oncologiques de la SA entre un groupe d'hommes de moins ou de plus de 60 ans.

Matériel et méthode: Analyse rétrospective d'une base de données monocentrique de 246 patients traités par SA pour un PCa à faible risque (Groupe Grade 1) entre 2007 et 2019. Nous avons comparé les résultats oncologiques tels que la survie sans arrêt de la SA, les résultats oncologiques défavorables à l'arrêt de la SA en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et la régression des risques proportionnels de Cox.

Résultats: Parmi les 246 hommes qui répondaient aux critères d'éligibilité et qui ont commencé la SA, 51 et 195 hommes étaient âgés respectivement de moins et de plus de 60 ans. Le suivi médian était de 5,3 ans. À 5 ans, la survie sans arrêt de SA était de 71% (95%CI:68-74) sur toute la cohorte, 75% (95%CI:68- 82) 70% (95%CI:67-74) dans le groupe des hommes jeunes et dans celui des hommes âgés, respectivement. Il n'y avait aucune différence significative entre les hommes de moins de 60 ans et de 60 ans ou plus sur la survie sans interruption de la SA toutes causes confondues ($p = 0,46$). Sur 59 patients traités activement (9 plus jeunes et 50 plus âgés), 7 patients (11,9%) ont eu une récurrence biologique et 1 (2%) une progression vers un ganglion métastatique distant. Il n'y avait pas de différence significative sur les résultats oncologiques défavorables à la fin de la SA ($p = 0,71$). Il n'y a pas eu de progression vers une maladie métastatique osseuse ni de décès spécifique.

Conclusion: Il n'y avait aucune différence dans les résultats oncologiques de la SA entre les groupes d'hommes de moins et de plus de 60 ans.

Composition du Jury :

Président : Pr. A. VILLERS

Assesseurs : Pr. X. LEROY, Pr. P. PUECH

Directeur de thèse : Dr. J. OLIVIER