



**HAL**  
open science

# Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels

Benjamin Rouget

► **To cite this version:**

Benjamin Rouget. Huit ans d'expérience dans le traitement du cancer de prostate par HIFU, résultats oncologiques et fonctionnels. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089946

**HAL Id: dumas-01089946**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089946>**

Submitted on 2 Dec 2014

**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.

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2014 à Bordeaux par

**Benjamin Rouget**

Né le 15 janvier 1983 à Paris XVI

**Huit ans d'expérience dans le traitement  
des cancers de prostate par HIFU, résultats  
oncologiques et fonctionnels.**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Gilles PASTICIER

**Rapporteur de thèse**

Monsieur le Professeur Pierre CONORT

**Jury**

Monsieur le Professeur Philippe BALLANGER  
Monsieur le Professeur Jean-Marie FERRIERE  
Monsieur le Professeur Henri BENSADOUN  
Monsieur le Professeur Grégoire ROBERT  
Monsieur le Docteur Gilles PASTICIER  
Monsieur le Docteur Thibaud HAASER

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

## **REMERCIEMENTS.**

### **A Cynthia**

Mon amoureuse, tu m'as connu en première année et me voici (presque) docteur, tu y es forcément pour beaucoup. Tu sais à quel point je suis heureux et avec quel bonheur j'envisage mon avenir avec toi. Merci à toi de me soutenir et de me rejoindre à Bordeaux pour partager notre vie. Je t'aime

### **A mes amis d'ici et d'ailleurs**

Les mousquetaires de Paris, tony, binout, labrochette, Chavannes. La team d'Houlgate qui me suit depuis ma naissance, pilou, mamuut, mr De, le cousin, caro, flo, titi, la kiche, la nuche, smarky. Les mousquetaires de Bordeaux capoon, riri, taote Boissière et leurs fidèles compagnes. Les perchés de Tahiti champs, petit lapin, gnochie, sticky, mr love, pichette, ronron, jc, king tuam's et tous les autres. Tous ceux qui sont des collègues mais surtout des amis, Jose (apéro ?), Jean-Charles, Ginot, nam, Maitre rivière, Tristan, mr renard, Remy, mr muscle, gros loup, Thieux... Aux pichtos promis je repars plus, nonor, cam, tensou, dede, gregis, guègue, yanus, titi, kerdi, will, stan flur, vinc. Vous êtes l'une de mes plus grandes richesses.

### **A mes co internes**

Julien R, Jean Christophe L, Mathieu B, Nicolas C, Laura D, Mounia E, Raph D, Maya L, Johanna Z, Laurence D, JCB, Laurent B, Julien C, Remy E, Jocelyn S, Laurent M, Greg C, Samuel L, Aurélien F, Virginie R, louis B, Rachel B, Phelipe, marco, said, Salvatore, santiago, luis, davide, rosa, Marie A, Marie St, Marie Sa, Clem B, Pascaline Q. Cinq années de rencontres, de galères, de joie, d'apéro, merci à tous.

### **A mes chefs qui m'ont appris le métier**

Dr Schang, Dr Ogouchi, Dr Alessandrin, Dr Weigert R, Pr Casoli, Dr Castede, Dr Isacu, Pr Vergnes, Dr lavrand, Pr Dobremez, Dr Pontailier, Dr Mefat, Dr Ramirez, Dr Lefèvre, Dr Rivière, Dr Barbet, Dr Wallerand, Dr Bernhard, Dr Junes, Dr Gateau Dr Vergnolles, Dr Renard, Dr Colau, Dr Delbreil, Dr Piechaud, Dr Gaston, Dr Mugnier, Dr Rey, Dr Lopez, Dr Roche, Pr Hocke, Dr Conri, Dr Quiboef, Dr Guillermet.

## **A Ma famille**

Mes parents vous avez toujours cru en moi et ce n'était pas gagné. Papa toi qui m'apporte ce calme en toutes circonstances et maman toi qui a toujours le bon mot pour me redonner confiance.

Mon frère et mes sœurs, sans vous je ne suis rien.

Ma marraine et mon parrain toujours là pour moi.

A mes grands parents, Baby ma source d'énergie infinie, Mouni (Dr Annie Rouget) je suis tellement fier de toi, cette thèse est un peu la tienne. A mes grands pères disparus.

Je ne vous le dis pas assez mais je vous aime.

**Monsieur le Professeur Philippe Ballanger,**

Vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre enseignement et vos conseils bienveillants. Je suis fier d'être votre élève et de devenir votre chef de clinique.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Jean-Marie Ferrière,**

C'est avec un grand plaisir que je vous compte parmi les membres de ce jury. Mon souvenir des stages dans votre service reste impérissable tant par votre rigueur, votre raisonnement que par l'ambiance générale que vous savez apporter au service. Je suis fier de poursuivre mon enseignement à vos côtés.

Soyez assuré de mon plus profond respect.

**Monsieur le Professeur Grégoire Robert,**

Au cours de mon semestre avec toi, j'ai pu bénéficier de ta force de travail, de ta rigueur et de ta bonne humeur. Merci de ton investissement professionnel et personnel dans et hors du service, sans toi l'urologie bordelaise n'aurait pas la même saveur. J'espère être à la hauteur de tes attentes au cours des deux prochaines années. Amitiés sincères.

**Monsieur le Professeur Henri Bensadoun,**

Je n'ai pas encore eu le plaisir de travailler avec vous mais vos premiers conseils et votre participation à ce travail sont déjà précieux. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous prie d'accepter l'expression de ma respectueuse considération.

**Monsieur Le professeur Pierre Conort,**

Vous m'avez fait l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse, je vous remercie de votre aide bienveillante et de votre soutien.

Je vous prie d'accepter l'expression de ma respectueuse considération

**Monsieur le Docteur Gilles Pasticier,**

Merci de m'avoir confié ce travail qui te tient à cœur. J'aurai beaucoup de plaisir à continuer à travailler avec toi lors des deux prochaines années. Merci d'avoir été un directeur de thèse patient, compréhensif et efficace. Amitiés sincères.

**Monsieur le Docteur Thibaud Haaser,**

Je vous remercie de votre disponibilité et il me tarde de commencer à travailler avec vous.

Je vous prie d'accepter l'expression de ma respectueuse considération.

# Table des matières.

<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>1. Epidémiologie du cancer de prostate</b>	<b>10</b>
<b>2. Anatomopathologie et classification du cancer de prostate</b>	<b>11</b>
2.1 - Rappel histologique	11
2.2 - Classifications dans le cancer de prostate	11
<b>3. Options thérapeutiques de première intention du cancer de prostate localisé</b>	<b>13</b>
3.1 - Prostatectomie totale	13
3.2 - Radiothérapie externe	14
3.3 - Curiethérapie	15
3.4 - La surveillance active	16
3.5 - Cryothérapie	17
<b>4. HIFU: Principes, résultats oncologiques et fonctionnels</b>	<b>18</b>
4.1 - Introduction	18
4.2 - Modalités techniques	19
4.3 - Indications dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	20
4.4 - Critères de la récurrence	21
4.5 - Résultats oncologiques dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	21
4.6 - Facteurs prédictifs de succès	22
4.7 - Tolérance et résultats fonctionnels	23
4.8 - Traitements de rattrapages	25
<b>JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>26</b>
<b>PATIENTS ET METHODE</b>	<b>27</b>
<b>1. Sélection de la population</b>	<b>27</b>
<b>2. Traitement et suivi</b>	<b>27</b>
<b>3. Analyses statistiques</b>	<b>28</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>29</b>
<b>1. Caractéristiques de la population</b>	<b>29</b>
<b>2. Caractéristiques des traitements</b>	<b>30</b>
<b>3. Résultats oncologiques</b>	<b>30</b>
3.1 - Résultats biochimiques et histologiques	30
3.2 - Survie et progression	32
3.3 - Survie sans récurrence	32
3.4 - Facteurs prédictifs de récurrence	35
<b>4. Traitements de rattrapage</b>	<b>36</b>

<b>5. Résultats fonctionnels</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>39</b>
<b>1. Caractéristiques de la population</b>	<b>39</b>
<b>2. Caractéristiques des traitements</b>	<b>39</b>
<b>3. Résultats oncologiques</b>	<b>40</b>
3.1 - Résultats histologiques	40
3.2 - Survie et progression	40
3.3 - Survie sans récurrence	40
3.4 - Facteurs prédictifs de récurrence	41
<b>4. Traitements de rattrapage</b>	<b>41</b>
<b>5. Résultats fonctionnels</b>	<b>42</b>
<b>6. limites de l'étude</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>45</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>52</b>



# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## **Liste des figures:**

**Figure 1:** Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate pour la France.

**Figure 2:** Traitement Ablatherm (sonde en position de traitement).

## **Liste des tableaux:**

**Tableau 1:** Classification TNM.

**Tableau 2:** Classification de d'Amico.

**Tableau 3:** Complications fonctionnelles des principales séries de la littérature dans le traitement de première intention par HIFU.

**Tableau 4:** Caractéristiques de la population.

**Tableau 5:** Caractéristiques des traitements.

**Tableau 6:** Analyse multi varié des facteurs de risques de récurrence.

**Tableau 7:** Complications du traitement.

**Tableau 8:** Résultats des tests appariés entre les scores initiaux et de suivi des questionnaires ICS, IPSS, IIEF-5 et EORTC QLQ-C30.

## **Liste des courbes et diagrammes:**

**Diagramme 1:** Répartition des groupes de PSA nadir en fonction du groupe d'amico.

**Figure 1:** Courbe de survie en fonction du groupe à risque selon d'Amico.

**Figure 2:** Courbe de survie en fonction du PSA initial (a), du TNM (b) et du Gleason (c).

**Figure 3:** Courbe de survie en fonction du groupe à risque selon d'Amico.

**Figure 4:** Courbe de survie en fonction des critères AFU.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AFU: Association Française d'Urologie

EAU: European association of urology

HIFU: High-Intensity Focused Ultrasound

PSA: Prostatic Spécific Antigen

IIEF-5: International Index of Erectile Function

EORTC QLQ-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire

ICS: Incontinence Continenence Society

IPSS: International Prostate Symptoms Score

PR: Prostatectomie radicale

ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

RTUP: Résection Trans Urétrale de Prostate

IMRT: radiothérapie en modulation d'intensité

LR: Low Risk selon D'Amico

IR: Intermediate Risk selon D'Amico

HR: High Risk selon D'Amico

IC: Intervalle de Confiance à 95%

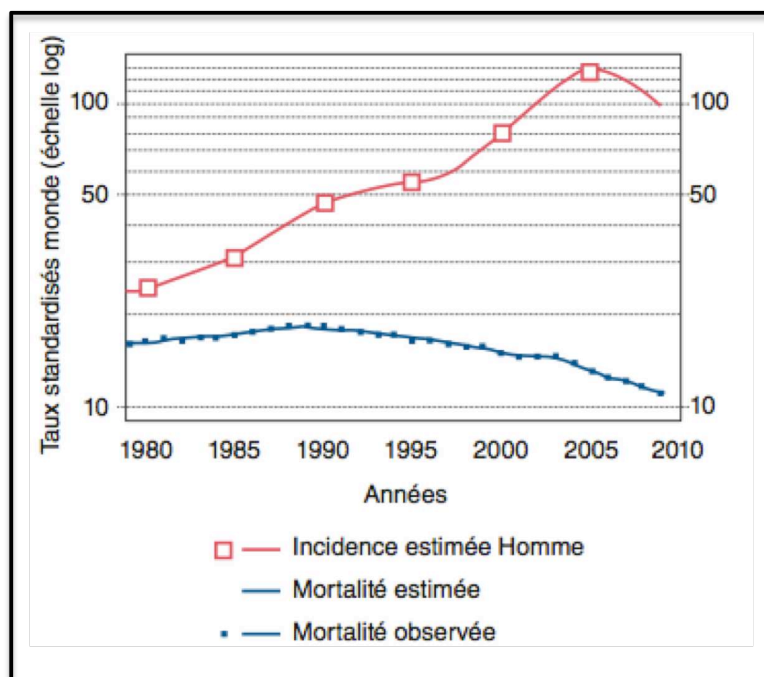
CC-AFU: Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

# INTRODUCTION

## 1. Epidémiologie du cancer de prostate

L'essor du dépistage du cancer de prostate par le dosage du PSA dans les années 2000 a vu son incidence en forte augmentation jusqu'à son pic en 2005 avec 62 000 nouveaux cas par an. Depuis cette date une nette diminution est observée pour retrouver en 2009 une incidence de 53 000 cas par an. Cependant toute projection pour les années à venir est difficile à prévoir étant donné ces fluctuations importantes [1].

Parallèlement à cette augmentation, la mortalité a suivi une courbe inverse pour atteindre 8 950 en 2009 avec un âge médian de décès de 80 ans.



**Figure 1 : Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate pour la France [1].**

Parallèlement à cette variation de l'incidence, on a observé une modification importante de la proportion des groupes de risque de d'Amico avec sur la période 2004-2006, 45% de bas risque contre 27% entre 1990 et 1994.

## **2. Anatomopathologie et classification du cancer de prostate**

### 2.1 - Rappel histologique

Dans 90 % des cas, l'histologie du cancer de prostate est un adénocarcinome. Celui-ci se développe préférentiellement dans la partie périphérique de la prostate par opposition à la zone de transition où se développe l'hyperplasie bénigne.

Le carcinome neuroendocrine est très rare, et la forme de sarcome prostatique est exceptionnelle.

### 2.2 - Classifications dans le cancer de prostate

Le choix et l'ordre des traitements d'un cancer de prostate dépendent notamment de l'étendue du cancer au moment du diagnostic et de son évolution potentielle.

La valeur seuil du PSA total sérique qui fait suspecter un cancer est classiquement de 4ng/ml. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 %.

Le score de Gleason est un score histopronostique caractérisant le degré de différenciation de la tumeur. Il coexiste en fait au sein de la glande prostatique plusieurs foyers tumoraux d'évolution différentes et à des stades de différenciations pouvant être différents. Le score de Gleason est obtenu en additionnant les 2 grades histologiques allant de 1 à 5. Sur les biopsies, le score de Gleason s'établit en additionnant le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif, pour les pièces de prostatectomie en additionnant les 2 grades histologiques les plus représentés.

La classification cTNM s'appuie sur les données disponibles avant la réalisation du traitement (examen clinique, biopsies et les examens complémentaires d'imageries).

**T : Tumeur primitive**

T1 : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu retiré
- T1b > 5 % du tissu retiré
- T1c : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies positives

T2 : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
- T2b : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
- T2c : Atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : Extension extra-capsulaire
- T3b : Extension aux vésicules séminales

T4 : Extension aux organes adjacents (col vésical, sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

**N : Ganglions régionaux**

N0 : Absence de métastase ganglionnaire

N1 : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)

**M : Métastases à distance**

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Métastases à distance

- M1a : Ganglions non régionaux
- M1b : Os
- M1c : Autres sites

**Tableau 1: Classification TNM.**

L'ensemble des éléments clinico-biologiques permettent d'évaluer les facteurs de risque de récurrence biologique de chaque cancer en utilisant la classification de d'Amico.

<b>Faible risque</b>	T1c et T2a clinique et score de Gleason $\leq 6$ et PSA $\leq 10$ ng/ml
<b>Risque intermédiaire</b>	T2b clinique et score de Gleason = 7 et PSA entre 10 et 20ng/ml
<b>Haut risque</b>	Stade clinique $\geq$ T2c ou score de Gleason $\geq 8$ ou PSA $>$ 20ng/ml

**Tableau 2: Classification de d'Amico.**

### **3. Options thérapeutiques de première intention du cancer de prostate localisé**

#### 3.1 – Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est un traitement de référence pour les tumeurs de prostate de risque faible et intermédiaire chez les hommes de moins de 70 ans sans co-morbidité. Les résultats oncologiques ou fonctionnels ne semblaient pas différents ou très minimes en fonction de la voie d'abord [2] (laparotomie, laparoscopique ou laparoscopique robot assistée).

La survie spécifique après prostatectomie totale était estimée entre 85% et 90% à 15 ans [3-5], l'étude de Stephenson retrouvait des taux de survie à 15 ans de 98, 90 et 81% pour les risques faible, intermédiaire et haut respectivement. La survie sans métastase était à 10 ans dans la majorité des séries de référence de 90% [6]. L'évaluation de la récurrence biochimique était définie pour la PR par un PSA  $>$  nadir + 0,2ng/ml. En utilisant cette définition, nous retrouvons 81% de patients sans récurrence biochimique à 7 ans [7, 8]. Les chiffres étaient similaires pour les grandes séries de PR ouverte avec près de 70% de patients en absence de récurrence biochimique à 10 ans.

La difficulté actuelle réside également dans l'évaluation des complications fonctionnelles urinaires et sexuelles qui se retrouvent au cœur de longs débats entre chirurgie ouverte et chirurgie laparoscopique (robot assistée ou pas). La grande méta analyse réalisée par Moran and all en 2013 et servant de base aux recommandations de l'EAU et de l'AFU ne permettait pas de trancher catégoriquement quant à la supériorité d'une voie d'abord par rapport à l'autre. Cependant une autre méta analyse retrouvait une différence significative pour la continence à 12 mois entre les voies d'abords avec des

chiffres d'incontinence entre 4 et 31% avec une moyenne à 16%, la continence était définie comme l'absence de protection [9]. L'évaluation de la fonction sexuelle à 12 mois était aussi significativement différente entre la voie ouverte (26-63%), la voie laparoscopique robot assistée (39-90%) et laparoscopique (32%-78%) [10]. Dans leurs articles, les auteurs insistaient sur la nécessité de prendre ces résultats avec précaution étant donné la grande hétérogénéité des études utilisées pour les comparaisons.

### 3.2 - Radiothérapie externe

La radiothérapie conformationnelle consiste en une visualisation directe de la tumeur et des organes critiques, le plus souvent par imagerie scanner, puis en une adaptation du volume traité aux contours de la tumeur. Les principaux facteurs d'évaluation de l'efficacité de la radiothérapie étaient la récurrence biochimique par les critères ASTRO (3 élévations successives du PSA après le nadir) ou de Phoenix (PSA > nadir + 2ng/ml) qui semblait être plus pertinent, la récurrence histologique et l'absence de métastase.

L'utilisation de la modulation d'intensité (IMRT) permettait de diminuer la toxicité tardive aux organes de voisinage par rapport à la radiothérapie conventionnelle et permettait ainsi d'augmenter la dose locale avec une augmentation modérée de la toxicité [11]. L'augmentation de dose était d'autant plus importante qu'elle permettait un meilleur contrôle oncologique (diminution du risque de récurrence biochimique) et une diminution de la récurrence clinique mais sans modification de la survie globale [12, 13]. Cependant cette escalade de dose a principalement montré son efficacité dans le traitement des cancers de risque intermédiaire [14]. Plusieurs essais ont également montré un intérêt d'une hormonothérapie courte (6 mois) en association avec la radiothérapie pour les cancers de risque intermédiaire, avec diminution de la mortalité spécifique à 10 ans [15].

L'absence de récurrence biologique (critère Phoenix) était classiquement comprise entre 50 et 80 % à dix ans et 82%, 68%, et 48% respectivement pour les groupes de d'Amico [13, 16, 17].

La plupart des études sur la morbidité urinaire et digestive utilisaient le score RTOG. Le pourcentage de grade supérieur ou égal à 2 varie de 19 à 64 % pour la toxicité urinaire aiguë et de 4 à 30,2 % pour la toxicité urinaire tardive. L'incontinence urinaire à long

terme est inférieure à 10%. Le pourcentage de grade supérieur ou égal à 2 varie de 9 à 72% pour la toxicité digestive aigüe et de 4,5 à 26,5 % pour la toxicité digestive tardive.

Le taux de dysfonction érectile après radiothérapie varie d'une série à l'autre dans la littérature entre 11% et 67 % et se majorait avec le recul. Selon Zelefsky la probabilité de voir apparaître une dysfonction érectile dans les 5 ans qui suivent une radiothérapie conformationnelle était de 40% à 60% [18].

La radiothérapie exposait aussi à une majoration du risque de néoplasie vésicale et rectal [19, 20].

### 3.3 - Curiethérapie

La curiethérapie représente aujourd'hui 4,3 % de l'activité de radiothérapie, soit plus de 7 500 patients traités par an en France. Il s'agit d'une technique de traitement curatif des cancers par irradiation exclusive où la source est placée dans le tissu prostatique par voie périnéale. Elle est indiquée dans les cancers de faible risque de d'Amico avec une extension possible pour un PSA entre 10 et 15 ou un grade 4 de Gleason minoritaire sous couvert d'une IRM sans extension extra prostatique [21], l'exclusion des patients avec des troubles du bas appareil, un antécédent de résection ou un volume prostatique > 50cc étaient également admis par l'EAU comme critères d'exclusion [22]. Le traitement majoritairement utilisé était la curiethérapie prostatique écho guidée par implants de grain d'iode 125, les autres techniques sont représentées par la curiethérapie HDD (haut débit de dose), PDR (débit pulsé) et BDD (bas débit de dose).

De nombreuses études avec un recul de plus de 10 ans ont montré une absence de récurrence biochimique à 5 et 10 ans de 71% à 93% et de 65% à 85% respectivement [23-28]. Il existait également des différences en terme de survie sans récurrence biochimique si l'on comparait les groupes à risques de d'Amico. En effet dans l'étude de Zelefsky [23] le taux de récurrence passait de 74% pour les bas risques à 61 % pour les risques intermédiaires.

Il est important d'évaluer les complications fonctionnelles en deux parties. Dans un premier temps, les complications précoces résumées par la rétention aigüe d'urine (2% – 22%) [29, 30] mais dans moins de 10% des cas il y avait nécessité de recourir à la RTUP. La dysurie, la pollakiurie et les brûlures mictionnelles restaient les complications aigües les



plus fréquentes avec une diminution du score IPSS de 8 points chez 30% des patients [31] mais avec une correction des troubles en 4 à 12 mois [32] sauf pour les troubles dysuriques qui persistaient chez 10% des patients.

Dans une revue de la littérature en 2012, les taux d'incontinence étaient compris entre 0 et 19% [29]. La fonction érectile semblait préservée dans 60% des cas à 3-5 ans [33, 34]. Moins de 30% des patients présentaient des saignements rectaux pouvant être la conséquence d'une rectite radique [33].

Le risque de développer un cancer radio induit était certes faible mais bien présent et doit être pris en compte dans la décision thérapeutique et la surveillance [35].

### 3.4 - La surveillance active

L'émergence et le développement de la surveillance active comme traitement curatif du cancer de prostate découlaient de nombreux arguments.

Les études autopsiques montraient une incidence de 30% du cancer de prostate chez les hommes de plus de 70 ans sans retentissement clinique. Ces constatations associées aux études de grandes cohortes ont fait développer le concept de cancer à forme « latente » [36]. De plus, les bons résultats de l'étude de l'ERSPC [37] préconiseraient un dépistage étendu par dosage du PSA mais avec en contrepartie une augmentation de ces cancers à forme dite « latente ».

La survie spécifique pour les patients traités par surveillance active était comprise entre 96% et 100% [38-40], le taux de mise en traitement était aux alentours de 30% dans les grandes séries.

Les premiers résultats de l'étude européenne randomisée PIVOT [41] (Prostate cancer intervention versus observation) présentés en mai 2011 au congrès de l'AUA, portant sur 731 patients avec une médiane de suivi de 10 ans ne montraient pas d'avantage significatif sur la mortalité par cancer en termes statistiques pour les patients avec un cancer de prostate à faible risque, mais un bénéfice significatif pour les patients ayant un PSA > 10 (classification de d'Amico à risque intermédiaire ou élevé). Ces résultats étaient renforcés par ceux de l'équipe suédoise qui ne montraient d'avantage à la prostatectomie totale qu'après 65 ans [3].

Les principaux enjeux de la surveillance active sont la mise en place de critères

d'inclusions standardisés, la diminution du risque de sous staging [42], les modalités de surveillance et la mise en place de critères de sortie. Actuellement d'autres facteurs comme l'IRM, le PCA3 ou certains gènes de fusions sont à l'étude pour améliorer la sélection des patients [43, 44].

Cependant la surveillance active n'était pas dénuée de risque, chaque biopsie de la prostate était associée à un risque de complications graves sans toutefois que la réalisation de biopsies itératives expose à un sur risque [45]. La sous stadification du cancer initial et un retard à la mise en route d'un traitement curatif pouvaient également diminuer la survie spécifique du patient.

### 3.5 - Cryothérapie

La cryothérapie est une alternative aux traitements de référence en cours d'évaluation dans le cancer localisé de la prostate. L'AFU et l'EAU s'accordaient pour limiter les indications aux cancers de risque faible et intermédiaire avec un volume prostatique < 40 cc.

Le principe était d'induire une mort cellulaire en atteignant une température de  $-40^{\circ}$  au niveau prostatique, les aiguilles étaient placées sous contrôle échographique au bloc opératoire.

Comme toute nouvelle technique dans le traitement du cancer de prostate, il était important de définir le meilleur critère de récurrence biochimique. Dans un premier temps l'équipe de Long [46] a défini la récurrence biochimique pour un PSA > 1ng/ml avec des résultats à 5 ans de 76%, 71% et 61% pour les bas, intermédiaire et haut risques respectivement. Avec un recul moyen de plus de 10 ans, l'étude de Cohen a retrouvé des chiffres de récurrence biochimique à 10 ans de 80,56%, 74,16% et 45,54% mais utilisant cette fois ci le critère de Phoenix (PSA > nadir + 2ng/ml) [47]. Actuellement, l'utilisation du critère de Phoenix paraît donc être le mieux adapté pour définir la récurrence après cryo-ablation [48].

De plus comme pour l'HIFU, le PSA nadir était le critère prédictif le plus important pour anticiper la récurrence [49].

Les complications de la cryothérapie étaient la dysfonction érectile (50-90%), l'incontinence urinaire (1-8%), les obstructions (5-15%), les fistules recto urétrales (0-3%)

et les douleurs pelviennes (0-50%) [50].

## **4. HIFU: Principes, résultats oncologiques et fonctionnels**

### 4.1 – Introduction

Cette technique a été initialement évaluée chez l'homme et l'animal à partir des années 1950 dans le traitement de lésions ciblées du système nerveux central [51-53]. En 1992, J.-Y. Chapelon [54] établit les paramètres acoustiques permettant d'obtenir des lésions irréversibles dans les tissus vivants. Puis une expérimentation réalisée sur l'adénocarcinome prostatique expérimental [55] a permis de démontrer que les ultrasons focalisés pouvaient détruire les tissus cancéreux et guérir la maladie cancéreuse sans induire de métastases à distance. Une étude réalisée sur la prostate du chien [56] a démontré qu'il était possible de créer des lésions irréversibles de nécrose de coagulation dans la prostate, par voie transrectale, sans induire de lésions rectales. Une étude clinique a été réalisée à partir de 1993 sur des patients porteurs de cancer localisé de la prostate non candidats à la chirurgie. Des prototypes ont été utilisés de 1993 à 1999, puis un premier appareil commercial a été finalisé par la société EDAP en 2000 (Ablatherm Maxis®) et un appareil de seconde génération est disponible depuis mai 2005 (Ablatherm Imagerie Intégrée®). La troisième génération de machine (focal one®) a vu le jour ces dernières années avec un très probable gain en terme de résultats oncologiques et fonctionnels comme cela a déjà été observé entre les deux dernières générations d'Ablatherm [57].

Les capacités de l'HIFU d'induire des lésions de coagulation et la destruction de nombreux tissus : foie, rate, rein, utérus, sein par voie transdermique ou transmuqueuse ont vu ses utilisations fortement se développer dans le domaine médical [58, 59].

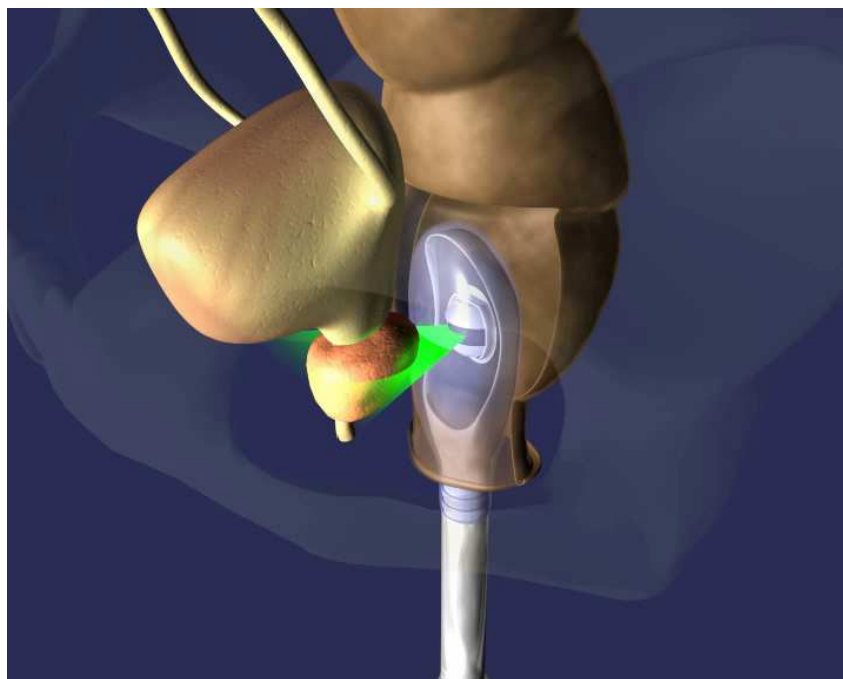
## 4.2 - Modalités techniques

Le principe du traitement consiste à placer dans le rectum, le transducteur de thérapie inclus dans un ballon contenant un liquide anti cavitation réfrigéré. Le transducteur de thérapie est couplé à une sonde échographique qui permet le repérage tridimensionnel de la glande prostatique. Le transducteur de thérapie est un élément piézocomposite qui émet des ultrasons convergents à haute intensité par salve d'une durée de 4 à 6 secondes. La destruction tissulaire dans la zone cible est provoquée par la combinaison de trois phénomènes :

Une nécrose de coagulation liée à l'absorption par le tissu prostatique de l'énergie ultrasonore au point focal. L'élévation brutale de la température entre 85 et 100°C détruit les cellules situées dans le volume cible : la lésion élémentaire induite par un tir unique est de forme ellipsoïdale (selon la puissance acoustique, elle mesure entre 19 et 26 mm de haut et 1,7mm de diamètre).

La cavitation est liée à la mise en vibration de microbulles de gaz intra-tissulaires par les impulsions ultrasonores successives. La cavitation explique que la lésion ellipsoïdale élémentaire créée par un tir n'est pas centrée sur le point focal, mais décalée en direction du transducteur.

L'accumulation thermique liée à la répétition des tirs toutes les 10 secondes provoque une très forte élévation de température au centre du volume traité, associée à une diffusion de chaleur sur plusieurs millimètres autour du volume cible proprement dit, ce qui impose de ménager des marges de sécurité par rapport à la région sphinctérienne et par rapport aux bandelettes neurovasculaires.



**Figure 2 : Traitement Ablatherm (sonde en position de traitement).**

#### 4.3 - Indications dans le traitement de 1<sup>ère</sup> intention

D'après les recommandations du CC-AFU 2013 [21] , le traitement par ultrasons focalisés à haute intensité doit être proposé aux patients répondants aux critères suivants :

Age préférentiel de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans ou patients plus jeunes avec morbidité compétitive.

Tumeur T1-T2 N0 M0

Score de Gleason inférieur ou égal à 7 sans grade 4 majoritaire

Une valeur de PSA inférieure ou égale à 15ng/ml

Un volume prostatique inférieur ou égal à 50cc

Un volume tumoral limité avec moins de 4 zones prostatiques atteintes sur 6

Il est effectué par voie transrectale sous contrôle échographique, après réalisation d'une résection endoscopique de prostate ou d'une incision cervicoprostatique synchrone ou préalable en cas de volume prostatique > 35CC afin de limiter le risque d'obstruction post opératoire [60].

#### 4.4 - Critères de la récurrence

L'introduction d'une nouvelle technique de traitement imposait donc d'établir de nouveaux critères de jugement pour établir la récurrence.

Le premier critère établi par Gelet en 1996 [61], définissait la bonne réponse au traitement par des biopsies négatives associées à un PSA < 4ng/ml. Quatre ans plus tard, la même équipe introduisait des critères plus restrictifs pour caractériser la récurrence: biopsies positives ou 3 élévations successives du PSA avec une vélocité de 0,75ng/ml/an [62]. Cette définition était également reprise par Uchida [63] ainsi que L'AFU qui ne recommandait cependant les biopsies que pour un PSA nadir > 1ng/ml. En 2005, le critère de Phoenix (PSA nadir +2ng/ml) [64] est utilisé pour juger de la récurrence biochimique comme pour la radiothérapie. Cependant en 2009 Blana [65] évoquait un nouveau critère de jugement plus restrictif pour définir la récurrence biochimique: le critère de Stuttgart (PSA nadir + 1,2ng/ml) sans pour autant démontrer sa supériorité par rapport au critère de Phoenix. A l'heure actuelle le critère de Phoenix était le plus employé dans les études pour définir la récurrence biochimique. Cependant l'utilisation de la mise en route d'un traitement de rattrapage ou d'une biopsie positive semblerait plus proche de la réalité clinique pour juger de la récurrence de la maladie.

#### 4.5 - Résultats oncologiques dans le traitement de 1<sup>ère</sup> intention

Les premiers résultats publiés en 2008 par Blana [66] ont été mis à jour en 2013 permettant ainsi d'obtenir un suivi moyen de 8,1 ans (2,1-14) sur une cohorte de 536 patients [67]. Plus de 80% des patients étaient classés dans les bas risques ou intermédiaires, PSA moyen inférieur à 15ng/ml et 90% avec un score de Gleason ≤ 7. La récurrence biochimique était évaluée par le critère de Phoenix (PSA nadir + 2ng/ml). 55% de la cohorte a bénéficié de biopsies de contrôle à 6 mois avec 75% de patients sans récurrence histologique. Parmi les patients en récurrences 16%, 29% et 40% appartenaient au groupe faible intermédiaire et haut risques respectivement. La survie sans récurrence biochimique à 5 et 10 ans était de 81% et 61%. Les différences de survie sans récurrence à 10 ans étaient très marquées entre les différents groupes de risques avec respectivement 71%, 63% et 32%. Moins de 20% des patients ont eu un traitement de rattrapage avec des différences significatives entre les groupes. Il était à noter que seuls les patients après 2005 ont été

traités par l'appareil Ablatherm imagerie intégrée.

Ces résultats étaient comparables avec ceux de l'équipe lyonnaise, mise à jour en avril 2013 [57]. Il s'agissait de la plus grande série avec 1002 patients mais avec un suivi moyen légèrement inférieur à 6,4 ans (0,2 – 13,9). La survie sans récurrence biochimique à 8 ans était de 76%, 63% et 57% respectivement pour les bas, intermédiaire et haut risques. Cette étude confirmait également de manière significative ( $p < 0,05$ ) les meilleurs résultats oncologiques obtenus avec la machine de nouvelle génération. En effet la survie sans récurrence biochimique à 5 ans passait de 66% avant 2000 à 83% après 2005. Cependant la série lyonnaise retrouvait un taux de traitement de rattrapage plus important, à 5 et 8 ans pour les bas, intermédiaire et haut risques de 19% et 32%, 34% et 47% et 53% et 62%, respectivement. Soit 37% des patients toutes populations confondues.

Les résultats obtenus avec la machine Sonablate étaient comparables avec une absence de récurrence biochimique à 5 ans de 84%, 64% et 45% pour les bas, intermédiaires et hauts risques respectivement [68]. La dernière mise à jour de l'équipe japonaise avec un suivi moyen de 6,5 ans retrouvait 27% de traitements de rattrapage et une survie sans récurrence biochimique à 10 ans de 63.2%, 51.5% et 32.1% pour les groupes de d'Amico [69]. Il était cependant important de noter que les résultats en terme de récurrence biochimique à 5 ans étaient bien supérieurs avec la machine de nouvelle génération ( $p = 0,01$ ).

#### 4.6 - Facteurs prédictifs de succès

Plusieurs auteurs ont rapporté le PSA nadir post HIFU comme étant un facteur prédictif significatif d'échec ou de succès du traitement: ainsi pour Ganzer (Ablatherm®), un PSA nadir post HIFU inférieur ou égal à 0,2ng/ml est corrélé à une survie sans récurrence à 5 ans de 95%, alors qu'elle n'est que de 55% pour un PSA nadir entre 0,2 et 1ng/ml et de 0% si le PSA nadir est supérieur à 1ng/ml. Le PSA nadir était le seul facteur prédictif indépendant d'échec post HIFU [70]. En 2014, la même équipe confirmait l'importance du PSA nadir sur la récurrence biochimique à 8 ans avec 83% de succès lorsque le PSA nadir était inférieur à 0,2ng/ml contre 48% quand celui-ci était supérieur à 0,2ng/ml [71]. Pour Uchida (Sonablate®) les patients présentant un PSA nadir post HIFU inférieur ou égal à 0,2ng/ml récidivent à hauteur de 11%, alors qu'ils récidivent à 46 % pour un PSA nadir

entre 0,2 et 1ng/ml et à 48 % si le PSA nadir est supérieur à 1ng/ml [72].

Ces résultats étaient encore plus marquants dans la série lyonnaise avec une survie sans récurrence biologique à 10 ans de 75% pour un PSA nadir < 0,3ng/ml, 32% pour un nadir entre 0,3 et 1ng/ml et 23% pour un nadir > 1ng/ml [57]. Cependant l'utilisation de la machine de dernière génération ne semblait pas faire mieux que la précédente en terme de PSA nadir, avec le même pourcentage de patients avec nadir < 0,3ng/ml.

Les autres facteurs prédictifs de succès retrouvés dans la littérature lors des analyses en multi variée étaient : L'âge [73], le PSA pré-traitement [67, 68, 74, 75], l'utilisation de l'ablatherm avec imagerie intégrée [67], le score de Gleason [75] et les groupes de d'Amico [68, 73, 76]. Cependant ces facteurs n'étaient pas toujours tous retrouvés en fonction des études, contrairement au PSA nadir qui semblait être le facteur le plus puissant.

#### 4.7 - Tolérance et résultats fonctionnels

Le deuxième enjeu majeur du traitement du cancer de prostate par HIFU est sa tolérance.

Les taux de complications avaient tendance à diminuer en fonction de l'expérience de l'équipe [77] avec une diminution du taux d'incontinence de 27% à 9% et une diminution du taux de sténose de 31% à 6%. Bien que corrélé au précédent, l'utilisation de la machine avec imagerie intégrée était l'autre facteur prépondérant à la diminution des complications fonctionnelles [57, 67].



	n	Obstruction	Sténose	Infectio ns	RAU	Incontinence	Fistule
Crouzet 2013[57]	1002	16,6	9	3,9	7,6	23,7	0,4
Ganzer 2013[67]	538	28,3	-	10,2	-	16,2	0,7
Thuroff 2013[78]	704	22,3	-	2,5	-	3,2	0,4
Sung 2012[73]	157	15,9	-	5,6	19,1	6,3	-
Uchida 2009[68]	517	13,2	3,3	4,4	-	0,8	0,9

**Tableau 3: Complications fonctionnelles des principales séries de la littérature dans le traitement de première intention par HIFU.**

Dans l'étude de Crouzet on observait 23,7% mais avec 18,7% de stade I et 5% de stade 2-3. Dans l'étude de Blana 13,8% de stade I-II et 2,4% de stade III.

L'évaluation de la fonction sexuelle était très variable entre les études, les deux grandes revues de la littérature en 2010 [79] et 2012 [80] retrouvaient des taux d'impotence de 20 à 81,6%. Cependant, la seule étude ayant réellement évalué la fonction sexuelle avec un questionnaire standardisé (IIEF-5) était celle de Crouzet qui retrouvait une diminution significative du score IIEF-5 de 17 à 5 après traitement.

Les complications péri-opératoires étaient faibles avec seulement 16% de complications (classification de Clavien) et aucune stade IV ou V [78].

#### 4.8 - Traitements de rattrapages

Le risque d'introduire un traitement de rattrapage après traitement par HIFU en première intention était de 20%, plusieurs options étaient possibles: surveillance simple, radiothérapie externe, une deuxième séance d'HIFU, une hormonothérapie et plus rarement une prostatectomie totale. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude importante permettant de choisir tel ou tel traitement de rattrapage. Il était communément admis qu'en cas de récurrence biologique avec biopsies positives, un traitement de rattrape local était préférable et dans le cas contraire une hormonothérapie [75]. Une information du patient sur le risque majoré d'incontinence urinaire en cas de traitement de rattrapage local était bien évidemment indispensable [81].

## JUSTIFICATION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le cancer de prostate est diagnostiqué majoritairement chez les hommes de plus de 65 ans, avec un âge médian au diagnostic de 70 ans, et dans près de 75% des cas il s'agit de cancer de bas risque ou intermédiaire donc accessible à un traitement local curateur. Il est donc important de développer et d'évaluer de nouvelles techniques dans l'optique de proposer le meilleur traitement possible et surtout adapté à chaque patient. L'HIFU se situe parfaitement dans cette optique avec un recul de plus de 15 ans permettant de confirmer son efficacité oncologique avec des complications fonctionnelles comparables aux autres techniques de référence.

Nos objectifs étaient donc les suivants :

1/ Etudier les résultats oncologiques de l'HIFU en première intention dans le cancer de prostate localisé après huit ans d'expérience dans notre centre.

2/ Evaluer les résultats fonctionnels urinaires et sexuels et rechercher des facteurs prédictifs d'échec de l'HIFU.

# **PATIENTS ET METHODE**

## **1. Sélection de la population**

Les données ont été recherchées de façon rétrospective dans la base Ablatherm du CHU de Bordeaux entre janvier 2006 et décembre 2011. Nous avons sélectionné les patients ayant bénéficié d'un traitement de première intention par HIFU. Il n'a pas été introduit de critère d'exclusion notamment un traitement néo adjuvant par hormonothérapie. La base de données était remplie prospectivement depuis 2006.

Le traitement par HIFU était proposé aux patients avec un cancer de prostate localisé ne pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical (en raison de contre-indications opératoires ou de l'âge) ou d'un choix personnel après information sur les différents traitements disponibles. L'ensemble des décisions était validé en réunion de concertation pluridisciplinaire au CHU de Bordeaux.

## **2. Traitement et suivi**

Les patients ont été traités avec l'appareil Ablatherm imagerie Intégrée® (EDAP-TMS, Vaulx-en-Velin, France). Lorsque le volume prostatique était supérieur à 30cc, il était réalisé une RTUP ou une adénomectomie avant le traitement HIFU. Dans le cas où le volume prostatique était à la limite avec des signes urinaires du bas appareil, il était réalisé une incision cervico prostatique dans le même temps que l'intervention. Nous avons répertorié les incidents pendant les procédures: arrêt de la machine avec ou sans reprise du traitement et interruption du traitement avec recalibrage pour épaissement de la paroi rectale ou en raison des contraintes anatomiques avec ou sans reprise du traitement.

Le suivi des patients était réalisé par un dosage du PSA à 1,2 et 3 mois post opératoire puis tous les 6 mois. Des biopsies de contrôle étaient réalisées en cas de PSA nadir  $\geq 0,3\text{ng/ml}$  ou d'élévation au dessus du seuil (Stuttgart ou Phoenix). La récurrence était définie selon le critère de Stuttgart (PSA > Nadir +  $1,2\text{ng/ml}$ ) ou une biopsie positive. La récurrence biochimique définie selon le critère de Phoenix (PSA > nadir +  $2\text{ng/ml}$ ) et de Stuttgart étaient également répertoriés pour analyse statistique. Le suivi fonctionnel des

patients a été effectué cliniquement et en utilisant les questionnaires Incontinence Continece Society (ICS) et Ingelman Sundberg Score, International Prostate Symptoms Score (IPSS), International Index of Erectile Function (IIEF-5) et European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-30).

En cas de récurrence locale prouvée, il était proposé un traitement de rattrapage soit par une deuxième séances d'HIFU, une radiothérapie ou une hormonothérapie en cas de Co morbidités associées. La récurrence biochimique seule était traitée par une hormonothérapie.

### **3. Analyses statistiques**

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 20 (SPSS Chicago IL). Les courbes de survie ont été tracées selon le modèle de Kaplan-Meier. Elles ont été comparées avec le test de Logrank. La survie sans progression a été calculée en utilisant un critère combiné associant deux évènements: élévation du PSA à plus de 1,2ng/ml au-dessus du nadir (critère de Stuttgart) et/ou une biopsie positive. La date de l'échec était la date de survenue du premier évènement observé. Les facteurs prédictifs d'échecs du traitement ont été évalués par une analyse uni et multivariée selon le modèle de Cox. Les valeurs des scores ont été étudiées par le test de rang de Wilcoxon lorsque les valeurs pré et post-HIFU étaient connues. Le test de Student était réalisé pour les variables paramétriques quantitatives, le test de Mann-Whitney pour les variables non paramétriques et un test du Chi-2 pour comparer les variables qualitatives. Un  $p < 0,05$  indiquait un résultat statistiquement significatif.

# RESULTATS

## 1. Caractéristiques de la population

Entre janvier 2006 et décembre 2011, nous avons traité 191 patients en première intention pour un cancer de prostate au CHU de Bordeaux. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3. L'ensemble des patients était de stade T1 et T2 et à 74,9% avec un score de Gleason < 7. La majeure partie de la cohorte (56,5%) est classée à faible risque selon la classification de d'Amico. Dans notre série, très peu de patients ont bénéficié d'un traitement néo adjuvant par hormonothérapie (7 patients soit 3,7% de la cohorte). 83% des patients ont eu une RTUP ou une adénectomie voie haute en pré opératoire. 35,2% des patients présentaient au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire et 10,9% un diabète. Le suivi moyen était de 54,8 mois avec un suivi médian de 56 mois.

Caractéristiques	
Age (ET)	72,7 (7,2)
Moyenne de suivi en mois (ET)	54,8 (23)
BMI (ET)	27,3 (4,3)
Volume prostatique (ET)	21,1 (6,2)
TNM	
T1	127 (65,5)
T2	64 (33,5)
PSA	
< 4	41 (21,5)
4 – 10	110 (57,6)
> 10	40 (20,9)
Score de Gleason	
< 7	143 (74,9)
= 7	41 (21,5)
> 7	7 (3,7)
Groupe de d'Amico	
LR	108 (56,5)
IR	60 (31,4)
HR	23 (12,1)

**Tableau 4: Caractéristiques des patients.**

## 2. Caractéristiques des traitements

L'ensemble des traitements ont été réalisés avec l'Ablatherm Imagerie Intégrée®. Les caractéristiques des traitements sont résumées dans le tableau 3.

	Moyenne (Ecart type)
Absence d'incident	170 (89%)
Incident per procédure	21 (11%)
Nombres de tirs	417 (98)
Volume prostatique	21,1 (6,2)
Volume traité cc	25,75 (6,7)
Ratio volume traité / mesuré %	127 (32,5)

**Tableau 5: Caractéristiques des traitements.**

L'épaississement du rectum pendant la procédure était la principale cause d'incident technique en cours de traitement dans 57% des cas. Les autres causes retrouvées étaient un morphotype (prostatique ou du patient) ne permettant pas le traitement complet et un arrêt de la machine pour cause mécanique. Plusieurs causes pouvaient se cumuler au cours de la même procédure.

Seul le volume prostatique était retrouvé comme facteur prédictif de procédure incomplète avec un volume moyen de 24,1cc dans le groupe de patients ayant eu un échec de procédure contre 20,7cc dans l'autre groupe ( $p=0,026$ ).

## 3. Résultats oncologiques

### 3.1 - Résultats biochimiques et histologiques

Le PSA nadir moyen était de 0,57ng/ml et le PSA médian de 0,09ng/ml. Il était obtenu en moyenne à 2,6 mois. 71% des patients avaient un PSA nadir < 0,3ng/ml, 17% entre 0,3-1ng/ml et 12% > 1ng/ml. Parmi les patients de bas risque, 76% avaient un PSA nadir < 0,3ng/ml contre 42% pour les patients à haut risque, diagramme 1. Dans le groupe des

échecs, la moyenne du PSA nadir post-HIFU était plus élevée à 1,50ng/ml contre une moyenne de 0,17ng/ml dans le groupe des succès. Cette différence était statistiquement très significative  $p < 0,0001$ .

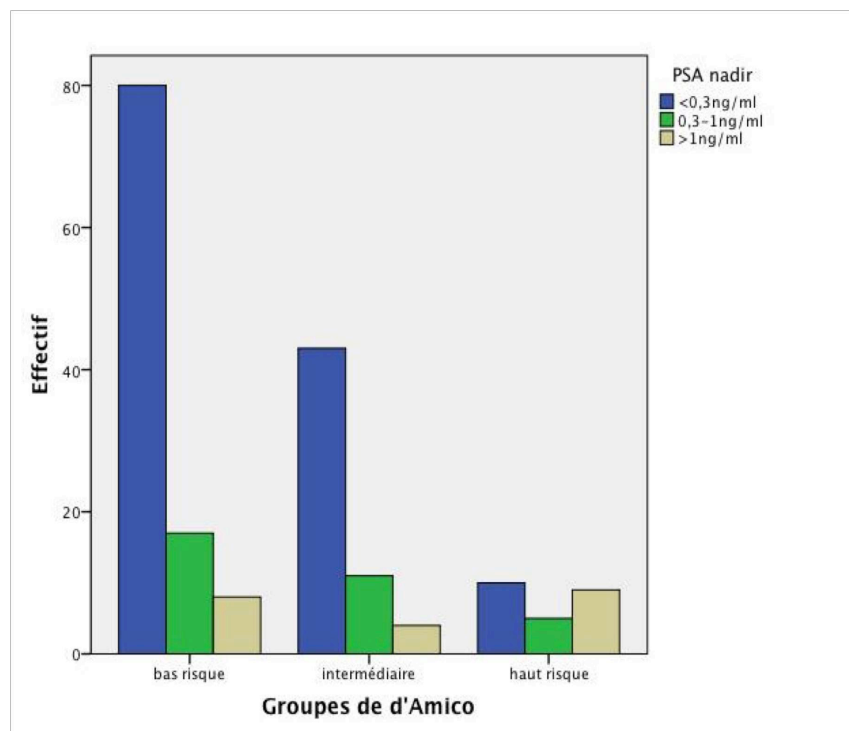


Diagramme 1: Répartition des groupes de PSA nadir en fonction du groupe d'Amico.

On retrouvait 39 patients (20,4%) en récurrence biochimique selon le critère de Phoenix avec un délai moyen à récurrence de 2,4 ans. L'utilisation du critère de Stuttgart pour définir la récurrence montrait 46 patients (24,1%) en rechute avec un délai moyen de 2,1 ans. Quatre patients en récurrence selon Stuttgart avaient bénéficié d'un traitement précoce avant d'atteindre une valeur du PSA  $>$  nadir + 2ng/ml, 2 patients ont été perdus de vue et 1 patient gardait un taux de PSA stable supérieur au nadir + 1,2ng/ml mais inférieur au nadir + 2ng/ml.

72 patients (37,7%) ont eu des biopsies de contrôle dans l'année suivant le traitement par HIFU et 15 patients (20,8%) avec des biopsies positives. 53% des patients avec un PSA nadir  $\geq$  0,3ng/ml ont bénéficié de biopsies de contrôle dans l'année suivant le traitement avec 16% de biopsies positives.



### 3.2 - Survie et progression

La survie globale, la survie spécifique et la survie sans métastase à 7 ans étaient respectivement de 81,4%, 98,5% et 97%. L'événement métastatique avait un délai de survenue moyen de 49,2 mois, 80% des patients étaient de haut risque de d'Amico et 100% avaient un PSA nadir  $\geq 0,3\text{ng/ml}$ . Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes d'Amico pour la survie spécifique et la survie générale.

### 3.3 - Survie sans récurrence

La survie sans récurrence à 5 ans était pour la population générale de 68% et avec un délai moyen à récurrence de 22,9 mois. La figure 1 nous montrait les récurrences en fonction des groupes à risque de d'Amico avec 80%, 64% et 26% respectivement pour les faible, intermédiaire et haut risques. L'analyse des courbes de Kaplan Meier par le test du log rank montrait des différences significatives avec  $p < 0,001$  entre les groupes. Les mêmes différences significatives étaient retrouvées en fonction du PSA initial, du Gleason et du Stade TNM figure 2.

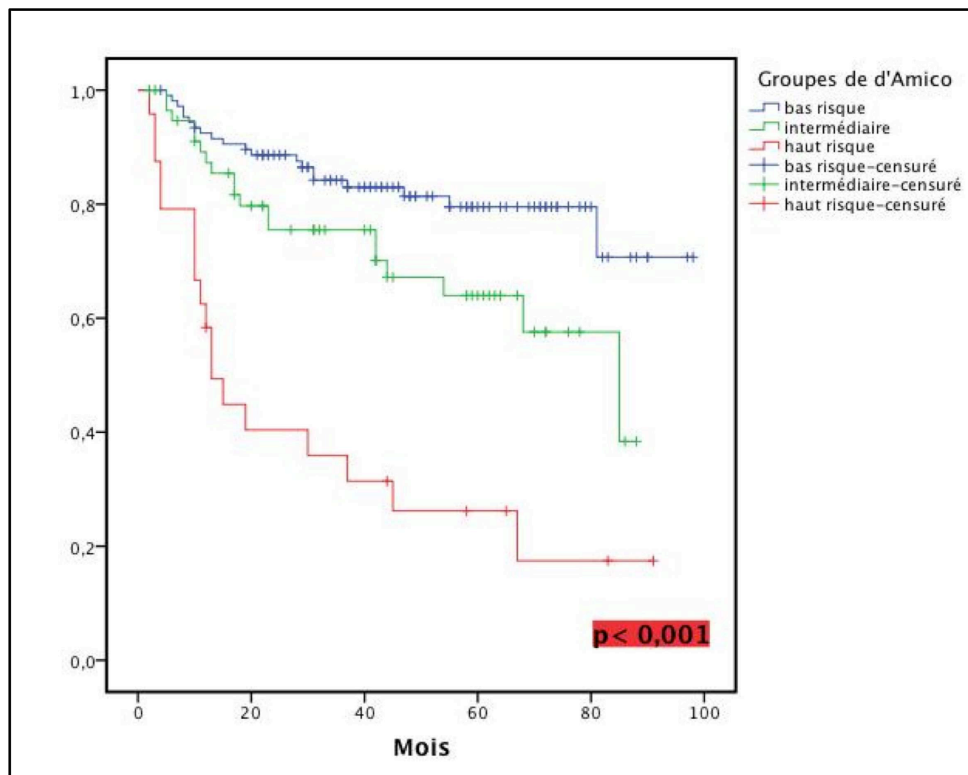


Figure 1: Courbe de survie sans progression en fonction du groupe à risque selon d'Amico.

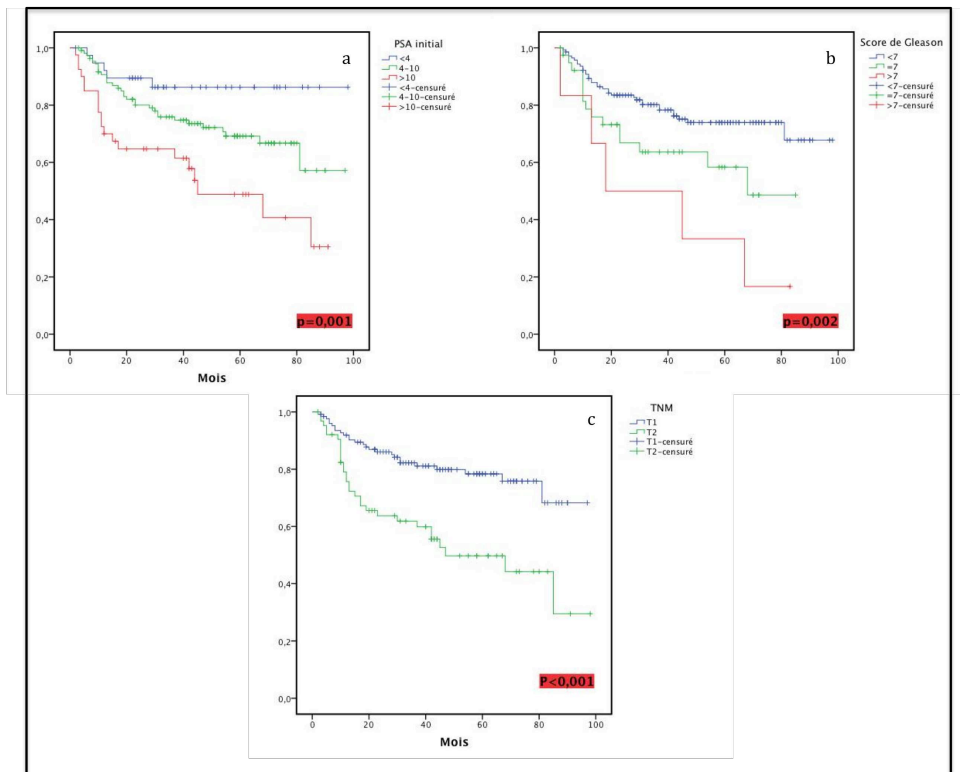


Figure 2: Courbe de survie sans progression en fonction du PSA initial (a), du Gleason (b) et du TNM (c).

Dans la population générale, la survie sans récurrence biochimique à 5 ans selon le critère de Phoenix était de 75% et de 73% avec le critère de Stuttgart. En fonction des groupes de d'Amico, nous retrouvons 86,5%, 69% et 38,3% et 85,4%, 65,5% et 34,2%. Les différences entre les groupes étaient significatives.

Un incident en cours de procédure exposait également à un risque de récurrence plus important de manière significative avec 72% des patients en échec à 5 ans contre 43% pour les patients sans difficulté au cours de la procédure.

L'absence de récurrence à 5 ans pour un PSA nadir  $< 0,3\text{ng/ml}$  et  $\geq 0,3\text{ng/ml}$  était de 84,1% et 29,1% respectivement ( $p < 0,001$ ) figure 3. Dans le groupe de patients à faible risque de d'Amico avec un PSA nadir  $< 0,3\text{ng/ml}$ , l'absence de récurrence à 5 ans était de 94,5% contre 53,3% pour ceux avec un nadir  $\geq 0,3\text{ng/ml}$ .

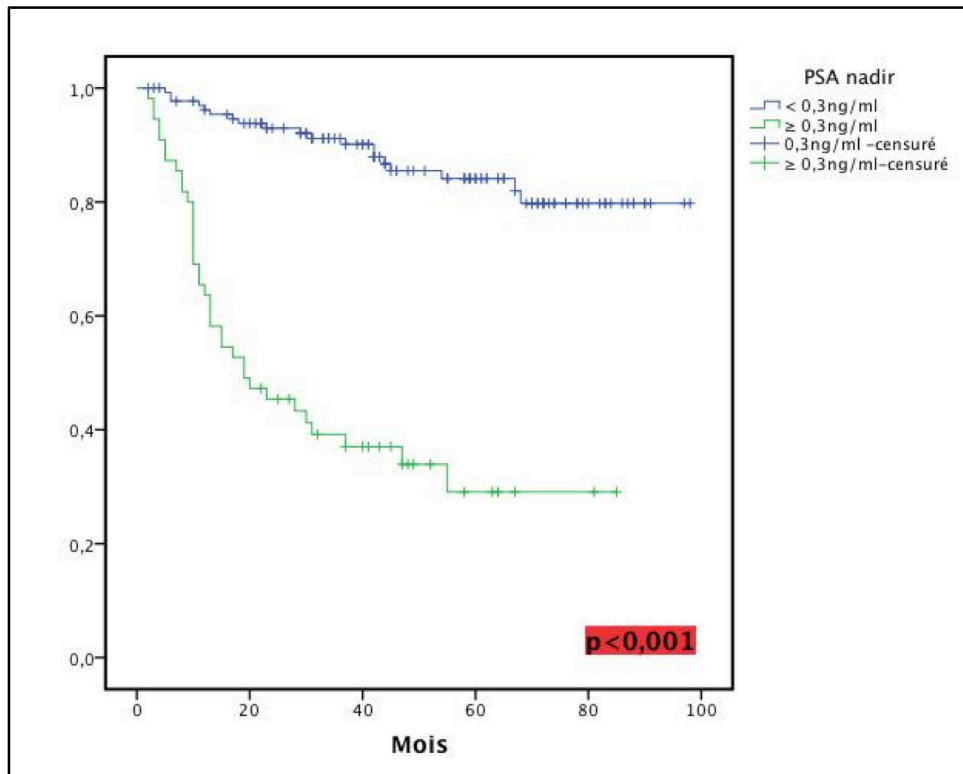


Figure 3: Courbe de survie sans récurrence en fonction du PSA nadir.

En appliquant les critères AFU pour notre cohorte, nous retrouvons une probabilité de survie sans récurrence à 5 ans de 72,2% contre 35% pour les patients ne remplissant pas l'ensemble des critères. Cette différence était significative avec  $p < 0,001$  figure 4. Avec le critère de Phoenix pour définir la récurrence biochimique, nous retrouvons 78% et 52% de patients sans récurrence biochimique à 5 ans.

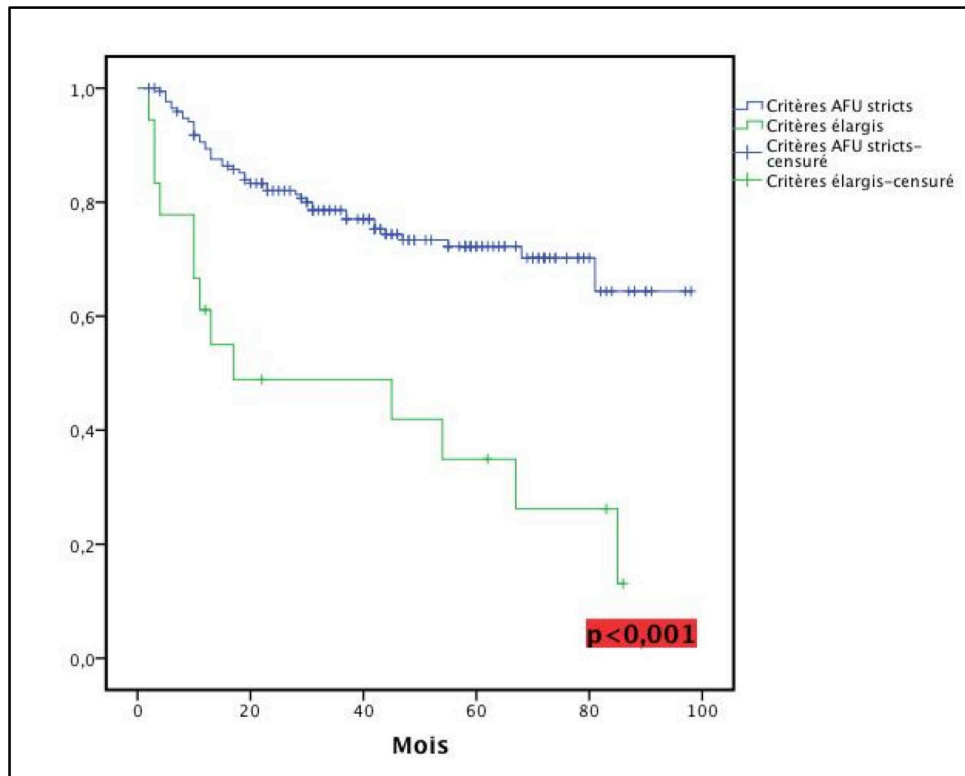


Figure 4: Courbe de survie sans progression en fonction des critères AFU.

### 3.4 - Facteurs prédictifs de récurrence

Lors de l'analyse en uni variée tous les critères évalués (PSA initial, score de Gleason, stade TNM, groupe d'Amico, la présence d'un incident per procédure, le PSA nadir et le respect strict des critères AFU) étaient statistiquement significatifs, seul l'âge et le volume prostatique avant traitement ne ressortaient pas. L'analyse multivariée ne faisait ressortir que le PSA nadir comme facteur statistiquement significatif de récurrence. Tableau 6.

	OR	IC à 95%	p
PSA:			
< 4ng/ml	-	-	-
4-10ng/ml	1,61	0,50 – 4,32	0,35
> 10ng/ml	2,38	0,75 – 7,62	0,14
Score de Gleason:			
< 7	-	-	-
= 7	1,12	0,47 – 2,66	0,80
> 7	2,71	0,56 – 12,13	0,22
TNM:			
T1	-	-	-
T2	1,83	0,90 – 3,70	0,09
Groupes d'Amico:			
Bas	-	-	-
Intermédiaire	1,03	0,38 – 2,78	0,96
Haut	2,10	0,79 – 5,58	0,14
PSA nadir:			
< 0,3ng/ml	-	-	-
≥ 0,3ng/ml	7,44	3,90 – 14,19	<b>&lt; 0,001</b>
Critères AFU stricts:			
Oui	-	-	-
Non	0,90	0,32 – 2,52	0,84
Incident per procédure:			
Non	-	-	-
Oui	1,26	0,6 – 2,64	0,54

**Tableau 6: Analyse multi variée des facteurs de risques de récurrence.**

#### 4. Traitements de rattrapage

Sur l'ensemble de la série, 57 patients (29,8%) ont présenté une récurrence selon nos critères. Sur l'ensemble de ces patients, 42 (74%) ont bénéficié d'un traitement de rattrapage avec un délai moyen de 29,5 mois soit 22% de la cohorte qui a eu un traitement de rattrapage. 24% une radiothérapie seule, 7% une radiothérapie avec hormonothérapie concomitante, 31% un deuxième Ablatherm et 38% une hormonothérapie seule. 12% des patients à faible risque ont eu un traitement de rattrapage contre 66% des patients à haut risque de d'Amico. Pour un nadir < 0,3ng/ml 9% des patients ont bénéficié d'un traitement de rattrapage contre 55% des patients avec

un nadir  $\geq 0,3\text{ng/ml}$ . Dans la population de patients en récurrence, il n'y avait pas de différence significative entre ceux ayant bénéficié d'un traitement de rattrapage et les autres pour la moyenne des derniers PSA ( $3,85\text{ng/ml}$  vs  $6,01\text{ng/ml}$ ), le risque de décès, le risque de décès spécifique et le risque de progression métastatique avec des populations qui étaient comparables.

## 5. Résultats fonctionnels

Il n'y a pas eu de mortalité péri opératoire. Deux cas (1,1%) de fistules recto urétrales ont été répertoriés dans notre série et toutes au cours des 2 premières années d'expérience. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés: pour les deux patients de lourds antécédents cardiovasculaires associés à une obésité morbide pour l'un et pour l'autre une prostate de 35cc ayant entraîné un arrêt de la procédure en cours de traitement avec un repositionnement du patient sur table. Un patient a bénéficié d'une colostomie avec fermeture chirurgicale de la fistule et l'autre d'un lambeau gracilice d'interposition.

Le principal effet secondaire du traitement par HIFU était l'obstruction évaluée à 18,3%, avec 54% des patients ayant été traité par une résection de prostate complémentaire soit 9,9% de la cohorte totale, les autres ont bénéficié d'une pose transitoire de sonde vésicale. Le reste des complications est présenté dans le tableau 5. Aucun facteur de risque n'a été retrouvé lors de l'analyse statistique.

	N (%)
Obstrucives	35 (18%)
SV	17
REP	19
Sténoses	16 (8%)
Douleurs pelviennes	6 (3%)
Infections	17 (9%)
Fistules rectales	2 (0,98%)

**Tableau 7: Complications du traitement.**

L'évaluation de la continence à 3 mois retrouvait 36 patients (18,8%) de stade I, 13 patients (6,8%) stade II et 6 patients (3,1%) stade III. Aux dernières nouvelles nous avons constaté une diminution de l'incontinence avec 26 patients (13,6%), 10 patients (5,2%) et 6 patients (3,1%) pour les stades I, II et III respectivement. Avec un recul médian de plus de 4 ans nous avons donc 78,1% de patients secs. Cinq patients ont eu une pose de sphincter artificiel et chez 60% de ces patients l'incontinence s'était déclarée secondairement à des traitements itératifs de sténose. Trois patients ont eu un traitement par bandelette sous urétrale.

Nous possédions pour 50 patients (26% de la cohorte) des questionnaires avant et après traitement par HIFU. La fonction urinaire évaluée par l'IPSS et la qualité de vie n'étaient pas significativement modifiées par le traitement, contrairement à la fonction érectile et à la continence qui étaient altérées. La fonction sexuelle initiale des patients était très diminuée avec un score IIEF-5 moyen inférieur à 14 (moyenne d'âge comparable à celle de la cohorte), seuls 21 patients (42%) avaient un IIEF > 14 en pré opératoire et 5 (10%) en post opératoire.

	Avant HIFU	Après HIFU	p
ICS	1,12	3,12	<b>&lt;0,001</b>
IPSS	6,43	6,96	0,74
IIEF	10,98	4,36	<b>&lt;0,001</b>
QoLlife	37,89	39,38	0,45

**Tableau 8: Résultats des tests appariés entre les scores initiaux et de suivi des questionnaires ICS, IPSS, IIEF-15 et EORTC QLQ-C30.**

# DISCUSSION

## 1. Caractéristiques de la population

Notre étude incluait tous les patients traités consécutivement par HIFU pour cancer de prostate localisé sur une période de 6 ans avec un suivi allant jusqu'à 8 ans pour les premiers patients. De plus dans un souci de fournir le maximum d'informations significatives, nous nous sommes astreints à un suivi rigoureux avec seulement 15% de patients perdus de vue. En France, les indications du traitement par HIFU sont très strictes comparé à d'autres pays de la zone euro. Notre série comporte 90% de patients respectant les critères de l'AFU avec une moyenne d'âge de plus de 70 ans comme recommandé. 1/3 de la population présentait au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire, le recours à l'hormonothérapie était donc prudent pour minimiser les complications générales à long terme [82].

## 2. Caractéristiques des traitements

L'originalité de notre étude résidait dans le recensement des incidents techniques pouvant être observés au cours d'une séance d'HIFU ainsi que leurs impacts sur la récurrence oncologique. Cependant aucun élément de comparaison n'était disponible dans la littérature. Nous avons également recherché des facteurs prédictifs de ces incidents afin d'en limiter la survenue et leurs conséquences. Les causes d'incidents techniques étaient variables et avaient comme principale conséquence une diminution du volume traité. L'incidence sur les résultats oncologiques était significative. La différence de ratio entre volume traité et volume mesuré dans les deux groupes était à noter, 128% et 112% respectivement pour le groupe sans et avec incident technique. Cette différence bien que non significative, pouvait expliquer en partie l'élévation du risque de récurrence. Seul le volume prostatique élevé était prédictif d'incidents techniques sans pour autant qu'un seuil ne puisse être déterminé. Cet argument renforce l'importance d'une bonne évaluation du volume prostatique pré opératoire d'autant qu'il a également été retrouvé comme facteur prédictif de récurrence biochimique en analyse univariée [74].



### **3. Résultats oncologiques**

#### 3.1 - Résultats histologiques

71% des patients avec un PSA nadir  $\geq 0,3\text{ng/ml}$  étaient en récurrence biochimique à 5 ans. Il était intéressant de constater que seul 16% des biopsies précoces réalisées chez ces patients étaient positives. Quand on sait l'importance de ce facteur dans le risque de récurrence biochimique ou de survie sans métastase, l'introduction de l'IRM dynamique, de l'échographie et des biopsies ciblées semblent indispensables dans la détection précoce des récurrences locales [83, 84].

#### 3.2 - Survie et progression

A 7 ans avec une survie spécifique de 98,5% et une survie sans métastase de 97%, nos résultats étaient similaires aux autres séries de la littérature. Ils étaient également comparables aux survies spécifiques et sans métastase après les autres traitements de première intention [34, 85]. Cependant le manque de recul de notre étude (54,8 mois de suivi moyen) ne permet pas de tirer de conclusion définitive sur l'impact de HIFU comparé aux autres techniques.

#### 3.3 - Survie sans récurrence

En termes de survie sans récurrence biochimique à 5 ans si on considérait le critère de Phoenix (nadir +  $2\text{ng/ml}$ ), nos résultats étaient satisfaisants avec 86,5%, 69% et 39% pour respectivement les bas, intermédiaires et hauts risques. Ces résultats étaient comparables aux deux grandes séries de la littérature avec néanmoins une moins bonne efficacité sur les hauts risques. En effet Ganzer [67] retrouvait 88%, 83% et 48% et Crouzet [57] 86%, 78% et 68% de survie sans récurrence biochimique à 5 ans. La majorité des patients à haut risque de récurrence était traitée par HIFU en raison de nombreuses comorbidités ou de convenances personnelles. Notre série ainsi que l'ensemble des séries, confirmaient la faible efficacité de l'HIFU sur les patients à haut risque de récurrence aussi bien en termes de récurrence biochimique que de progression métastatique. Il semblerait donc difficile de le recommander en première ligne de traitement chez des patients avec une espérance de vie de plus de 10 ans.

Le critère de Stuttgart pour définir la récurrence biochimique était plus précoce que le critère de Phoenix mais leurs sensibilités étaient très proches. Aucune donnée récente ne montrait la supériorité de l'un ou l'autre.

### 3.4 - Facteurs prédictifs de récurrence

Le PSA nadir post HIFU est obtenu très précocement après le traitement et sans effet rebond à l'opposé de la radiothérapie externe et de la cryothérapie. Comme déjà démontré par de nombreux auteurs, il était également le seul facteur prédictif de récurrence en analyse multi variée. Ganzer [70] retrouvait 100% de patients en récurrence biochimique à 5 ans pour un nadir > 1ng/ml et 45% entre 0,2-1ng/ml. Avec un seuil légèrement différent, nous retrouvions 71% de patients en récurrence biochimique à 5 ans pour un nadir  $\geq 0,3$ ng/ml. L'utilisation du PSA nadir comme critère d'échec du traitement par HIFU a été suggéré par certaines équipes, néanmoins il semblait trop catégorique pour refléter la récurrence clinique. Cependant son utilisation dans la détection précoce de la récurrence biochimique ou locale n'est plus à prouver.

Comme l'ont montré plusieurs équipes [75, 86], l'hormonothérapie néo adjuvante ne modifiait pas le risque de récurrence biochimique. A l'inverse, les récents résultats d'une équipe japonaise retrouvaient l'hormonothérapie néo adjuvante comme un facteur prédictif de récurrence biochimique [69]. Le faible recours à ce traitement dans notre série (3,7%) ne nous permettait pas de donner de résultats intéressants. Seul un essai randomisé pourra trancher définitivement cette question.

## **4. Traitements de rattrapage**

Les modifications des paramètres de traitement entre un 1<sup>er</sup> et un 2<sup>ème</sup> HIFU, associées à une augmentation des complications après le 2<sup>ème</sup> HIFU, nous ont fait considérer un 2<sup>ème</sup> HIFU comme un traitement de rattrapage. Et ce contrairement aux principes initialement décrits par Gelet, prévoyant la possibilité de réaliser plusieurs séances d'HIFU. Sur l'ensemble de la série, 22% des patients ont bénéficié d'un traitement de rattrapage soit 42 patients sur les 57 en récurrence selon nos critères. Ces chiffres étaient équivalents à ceux retrouvés après prostatectomie. Mais bien inférieurs à

ceux retrouvés dans la base de données CaPSURE pour la radiothérapie [87] avec cependant une proportion plus importante de cancer de haut risque. Chez les patients en récurrence, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en terme de progression métastatique ou de PSA entre ceux ayant reçu un traitement et ceux sans traitement. Plusieurs études ont évalué la radiothérapie [81], la prostatectomie [88], l'HIFU [89] mais aucune n'a comparé les différents traitements entre eux, la place de l'hormonothérapie ou de la surveillance - abstention dans la prise en charge des récurrences après HIFU. Encore une fois, notre effectif et le manque de recul étaient des freins importants pour retrouver une différence significative dans cette population.

## **5. Résultats fonctionnels**

La fistule recto-urétrale reste la complication la plus grave après HIFU mais avec une incidence faible de 1,1%. Dans la majorité des cas, elle intervenait sur des terrains fragilisés avec un défaut de vascularisation rectal [90]. Un effet de cavitation et un épaissement de la paroi rectal étaient d'autres facteurs pouvant favoriser cette complication. Les facteurs de risques énoncés précédemment ont tous été retrouvés dans nos 2 cas de fistule et ce malgré le suivi par imagerie en temps réel. Le gain d'expérience nous a permis de ne pas retrouver de fistule depuis 6 ans dans notre centre pour les traitements de première intention.

L'obstruction prostatique post opératoire était la complication la plus observée entre 13% et 28% [67, 68]. Nous retrouvons 18,8% d'obstruction avec la nécessité d'une RTUP dans 54% des cas soit 10% de la cohorte, probablement grâce à un recours à la réduction du volume prostatique pour 83% des patients. La sténose urétrale était moins fréquente que l'obstruction mais avec un recours à la chirurgie dans 81% des cas et parfois de façon itérative.

L'objectif principal du traitement était un contrôle oncologique de la maladie, le rapport volume traité sur volume mesuré observé dans notre série confirme cet objectif. Cependant la continence reste un enjeu majeur du traitement du cancer de prostate. Malgré la difficulté de comparer la continence entre les traitements du fait de la disparité des échelles utilisées, nous retrouvons des chiffres proches de la prostatectomie et de la

radiothérapie avec 8,3% de stade II et III. L'analyse des scores ICS confirmait malgré tout la dégradation de la continence post HIFU.

Contrairement à la continence, la fonction érectile était fortement perturbée par le traitement comme en atteste les questionnaires avec une diminution de 60% de la moyenne du score IIEF-5. Cette dégradation était à relativiser si on considérait la moyenne d'âge de 70 ans et une perturbation importante de la fonction sexuelle en pré opératoire (58% de patients avec un score  $\leq 14$ ). Nous avons également pris le parti dans notre centre d'effectuer majoritairement des traitements totaux sans conservation excessive des bandelettes neuro-vasculaires. La grande différence d'âge avec les séries de prostatectomie, de radiothérapie ou de curiethérapie rendait toute comparaison difficile.

De plus la qualité de vie n'est pas modifiée par cette perte de fonction sexuelle comme en atteste l'analyse des questionnaires de qualité de vie pré et post traitement.

En conclusion 18% des patients ont nécessité un traitement chirurgical de leurs complications post HIFU. Ce chiffre était difficilement comparable avec les séries de la littérature ou les autres traitements de première intention étant donné le manque d'information. Néanmoins, il nous semblait indispensable dans le but de fournir une information précise et claire à nos patients.

## **6. limites de l'étude**

La limite principale de cette étude est une durée de suivi trop courte comparée à l'histoire naturelle du cancer de prostate. Malgré des résultats comparables avec les grandes séries de la littérature, la taille limitée de notre effectif et son côté mono centrique étaient des freins à sa puissance statistique. De plus, seule l'utilisation plus systématique des questionnaires pré et post-traitement nous permettra une évaluation objective de la fonction sexuelle et urinaire.

## CONCLUSION

Les traitements standards du cancer localisé de prostate, hormis la surveillance active, sont représentés selon les recommandations de l'AFU par la prostatectomie radicale, la radiothérapie externe et la curiethérapie. Récemment le traitement par HIFU fait l'objet d'un essai intitulé: «Evaluation de l'HIFU dans le traitement à visée curative du cancer de prostate localisé à risque faible et intermédiaire dans le cadre du forfait innovation (ART.-165 de la loi HPST). Cette évaluation prospective et multicentrique parrainée par l'Etat se justifie par les résultats publiés à long terme de l'HIFU tant en termes d'efficacité carcinologique que de tolérance comparables aux autres alternatives thérapeutiques.

De plus l'histoire naturelle complexe et aléatoire du cancer de prostate nous impose de disposer du plus large échantillon de traitements possibles. Le traitement Ablatherm® HIFU est un traitement non invasif qui se présente donc comme une alternative thérapeutique intéressante pour les patients porteurs d'un cancer localisé.

Les progrès de la chirurgie robotique, de la radiothérapie ou de la curiethérapie exposent néanmoins toujours à des complications inhérentes à un traitement total de la glande prostatique. La meilleure cartographie de la maladie tumorale par IRM et les biopsies ciblées ont ouvert la voie à un traitement focal. La mise au point de la machine de 4<sup>ème</sup> génération avec fusion d'image IRM offre la possibilité à un traitement focal de qualité avec un meilleur respect de la continence et de la fonction sexuelle tout en maintenant un haut niveau de contrôle oncologique. Cependant un meilleur recul sera nécessaire pour introduire définitivement ce type de traitement dans l'arsenal thérapeutique moderne.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rebillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, Irani J, Le Bret T, Rigaud J, Pfister C *et al*: **[Incidence and mortality of urological cancers in 2012 in France]**. *Prog Urol* 2013, **23 Suppl 2**:S57-65.
2. Moran PS, O'Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, Ryan M: **Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches: a systematic review and meta-analysis**. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2013, **20**(3):312-321.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A *et al*: **Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer**. *The New England journal of medicine* 2014, **370**(10):932-942.
4. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC: **Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience**. *Urol Clin North Am* 2001, **28**(3):555-565.
5. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, Klein EA, Wood DP, Scardino PT: **Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(26):4300-4305.
6. Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, Correa R, Jr., Chun FK, Perrotte P, Karakiewicz PI: **25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series**. *J Urol* 2006, **176**(2):569-574.
7. Menon M, Bhandari M, Gupta N, Lane Z, Peabody JO, Rogers CG, Sammon J, Siddiqui SA, Diaz M: **Biochemical recurrence following robot-assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up**. *Eur Urol* 2010, **58**(6):838-846.
8. Suardi N, Ficarra V, Willemsen P, De Wil P, Gallina A, De Naeyer G, Schattelman P, Montorsi F, Carpentier P, Mottrie A: **Long-term biochemical recurrence rates after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of a single-center series of patients with a minimum follow-up of 5 years**. *Urology* 2012, **79**(1):133-138.
9. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU *et al*: **Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy**. *Eur Urol* 2012, **62**(3):405-417.
10. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Mottrie A, Patel VR *et al*: **Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy**. *Eur Urol* 2012, **62**(3):418-430.
11. Hummel S, Simpson EL, Hemingway P, Stevenson MD, Rees A: **Intensity-modulated radiotherapy for the treatment of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation**. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2010, **14**(47):1-108, iii-iv.
12. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A: **Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, **79**(5):1310-1317.

13. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L *et al*: **Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes.** *Eur Urol* 2011, **60**(6):1133-1139.
14. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV: **Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(13):1990-1996.
15. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, Leibenhaut MH, Husain SM, Rotman M, Souhami L *et al*: **Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer.** *The New England journal of medicine* 2011, **365**(2):107-118.
16. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Huddart RA, Jose CC *et al*: **Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial.** *The lancet oncology* 2014, **15**(4):464-473.
17. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, Horwitz EM: **The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer.** *Cancer* 2008, **112**(1):55-60.
18. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA: **Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(2):517-522.
19. Huang J, Kestin LL, Ye H, Wallace M, Martinez AA, Vicini FA: **Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer.** *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2011, **98**(1):81-86.
20. Bostrom PJ, Soloway MS: **Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk?** *Eur Urol* 2007, **52**(4):973-982.
21. L. Salomona\* CB, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, C. Hennequin, P. Mongiat-Artus, M. Peyromaure, G. Ploussard, R. Renard-Penna, F. Rozet, D. Azriac, P. Colobyb, V. Moliniéb, V. Raveryb, X. Rebillardb, P. Richaud, A. Villersb, M. Soulié, Les membres du CCAFU: **Recommandations en oncurologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate.** *Prog Urol* 2013, **23**:S69-S101.
22. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F *et al*: **EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013.** *Eur Urol* 2014, **65**(1):124-137.
23. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM *et al*: **Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **67**(2):327-333.
24. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W: **10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **51**(1):31-40.
25. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E: **12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer.** *J Urol* 2008, **179**(5 Suppl):S20-24.

26. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E: **12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer.** *J Urol* 2005, **173**(5):1562-1566.
27. Cosset JM, Flam T, Thiounn N, Gomme S, Rosenwald JC, Asselain B, Pontvert D, Henni M, Debre B, Chauveinc L: **Selecting patients for exclusive permanent implant prostate brachytherapy: the experience of the Paris Institut Curie/Cochin Hospital/Necker Hospital group on 809 patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**(4):1042-1048.
28. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D: **Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, **76**(1):50-56.
29. Budaus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T: **Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature.** *Eur Urol* 2012, **61**(1):112-127.
30. Miller NL, Theodorescu D: **Health-related quality of life after prostate brachytherapy.** *BJU Int* 2004, **94**(4):487-491.
31. Keyes M, Miller S, Moravan V, Pickles T, Liu M, Spadinger I, Lapointe V, Morris WJ: **Urinary symptom flare in 712 125I prostate brachytherapy patients: long-term follow-up.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **75**(3):649-655.
32. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT: **Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **47**(1):121-128.
33. Stone NN, Stock RG: **Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years.** *Urology* 2007, **69**(2):338-342.
34. Zelefsky MJ, Yamada Y, Pei X, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, Zaider M: **Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity-modulated radiotherapy and brachytherapy for patients with favorable risk prostate cancer.** *Urology* 2011, **77**(4):986-990.
35. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD: **Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**(3):669-673.
36. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J: **20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005, **293**(17):2095-2101.
37. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M *et al*: **Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up.** *The New England journal of medicine* 2012, **366**(11):981-990.
38. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, Bjartell A, van der Schoot DK, Cornel EB, Conti GN *et al*: **Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study.** *Eur Urol* 2013, **63**(4):597-603.
39. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A: **Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer.** *J Clin Oncol* 2010, **28**(1):126-131.
40. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J: **Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial.** *Eur Urol* 2013, **63**(1):101-107.



41. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM *et al*: **Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer.** *The New England journal of medicine* 2012, **367**(3):203-213.
42. Beauval JB, Ploussard G, Soulie M, Pfister C, Van Agt S, Vincendeau S, Larue S, Rigaud J, Gaschignard N, Roupret M *et al*: **Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study.** *Urology* 2012, **80**(3):656-660.
43. Vargas HA, Akin O, Afaq A, Goldman D, Zheng J, Moskowitz CS, Shukla-Dave A, Eastham J, Scardino P, Hricak H: **Magnetic resonance imaging for predicting prostate biopsy findings in patients considered for active surveillance of clinically low risk prostate cancer.** *J Urol* 2012, **188**(5):1732-1738.
44. Nguyen PN, Violette P, Chan S, Tanguay S, Kassouf W, Aprikian A, Chen JZ: **A panel of TMPRSS2:ERG fusion transcript markers for urine-based prostate cancer detection with high specificity and sensitivity.** *Eur Urol* 2011, **59**(3):407-414.
45. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM: **Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER-Medicare.** *J Urol* 2013, **189**(3):867-870.
46. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN, Jr.: **Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate.** *Urology* 2001, **57**(3):518-523.
47. Cohen JK, Miller RJ, Jr., Ahmed S, Lotz MJ, Baust J: **Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy.** *Urology* 2008, **71**(3):515-518.
48. Pitman M, Shapiro EY, Hruby GW, Truesdale MD, Cheetham PJ, Saad S, Katz AE: **Comparison of biochemical failure definitions for predicting local cancer recurrence following cryoablation of the prostate.** *Prostate* 2012, **72**(16):1802-1808.
49. Levy DA, Pisters LL, Jones JS: **Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure.** *J Urol* 2009, **182**(3):931-937.
50. Finley DS, Pouliot F, Miller DC, Beldegrun AS: **Primary and salvage cryotherapy for prostate cancer.** *Urol Clin North Am* 2010, **37**(1):67-82, Table of Contents.
51. Fry WJ, Mosberg WH, Jr., Barnard JW, Fry FJ: **Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound.** *J Neurosurg* 1954, **11**(5):471-478.
52. Fry FJ, Johnson LK: **Tumor irradiation with intense ultrasound.** *Ultrasound Med Biol* 1978, **4**(4):337-341.
53. Fry WJ, Barnard JW, Fry EJ, Krumins RF, Brennan JF: **Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system.** *Science* 1955, **122**(3168):517-518.
54. Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Vernier F, Blanc E, Gelet A: **Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog.** *European urology* 1992, **22**(2):147-152.
55. Chapelon JY, Margonari J, Vernier F, Gorry F, Ecochard R, Gelet A: **In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327.** *Cancer Res* 1992, **52**(22):6353-6357.
56. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Cathignol D, Blanc E: **Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate.** *J Endourol* 1993, **7**(3):249-253.
57. Crouzet S Fau - Chapelon JY, Chapelon Jy Fau - Rouviere O, Rouviere O Fau - Mege-Lechevallier F, Mege-Lechevallier F Fau - Colombel M, Colombel M Fau - Tonoli-

- Catez H, Tonoli-Catez H Fau - Martin X, Martin X Fau - Gelet A, Gelet A: **Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients.** *Eur Urol* 2013, **302-2838**(13):00424-00427.
58. Vaezy S, Martin R, Schmiedl U, Caps M, Taylor S, Beach K, Carter S, Kaczkowski P, Keilman G, Helton S *et al*: **Liver hemostasis using high-intensity focused ultrasound.** *Ultrasound Med Biol* 1997, **23**(9):1413-1420.
  59. Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P: **Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer.** *Cancer Treat Rev* 2012, **38**(5):346-353.
  60. Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F: **Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study.** *J Urol* 2004, **171**(6 Pt 1):2265-2267.
  61. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, Cathignol D, Dubernard JM: **Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience.** *Eur Urol* 1996, **29**(2):174-183.
  62. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM: **Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer.** *J Endourol* 2000, **14**(6):519-528.
  63. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO, Ishii D, Minei S, Satoh T, Hyodo T, Irie A, Baba S: **Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report.** *Urology* 2002, **59**(3):394-398; discussion 398-399.
  64. Roach Mr, Hanks G Fau - Thames H, Jr., Thames H Jr Fau - Schellhammer P, Schellhammer P Fau - Shipley WU, Shipley Wu Fau - Sokol GH, Sokol Gh Fau - Sandler H, Sandler H: **Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **15**;65(4):965-974.
  65. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC *et al*: **High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure.** *BJU Int* 2009, **104**(8):1058-1062.
  66. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A: **First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer.** *Eur Urol* 2008, **53**(6):1194-1201.
  67. Ganzer R Fau - Fritsche H-M, Fritsche Hm Fau - Brandtner A, Brandtner A Fau - Brundl J, Brundl J Fau - Koch D, Koch D Fau - Wieland WF, Wieland Wf Fau - Blana A, Blana A: **Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer.** *BJU Int* 2013, **112**(3):322-329.
  68. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, Nagata Y: **Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience.** *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2009, **16**(11):881-886.
  69. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, Terachi T: **Improved Outcomes Owing to High-intensity Focused Ultrasound Devices Version-up for the Treatment of Patients with Localized Prostate Cancer.** *J Urol* 2014.
  70. Ganzer R, Rogenhofer S, Walter B, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Blana A: **PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity**

- focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer.** *Eur Urol* 2008, **53**(3):547-553.
71. Ganzer R, Brundl J, Koch D, Wieland WF, Burger M, Blana A: **Correlation of pretreatment clinical parameters and PSA nadir after high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localised prostate cancer.** *World J Urol* 2014.
  72. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M: **To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate?** *BJU international* 2006, **98**(3):537-539.
  73. Sung Hh Fau - Jeong BC, Jeong Bc Fau - Seo SI, Seo Si Fau - Jeon SS, Jeon Ss Fau - Choi H-Y, Choi Hy Fau - Lee HM, Lee HM: **Seven years of experience with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: advantages and limitations.** *Prostate* 2012, **72**(13):1399-1406.
  74. Pinthus Jh Fau - Farrokhyar F, Farrokhyar F Fau - Hassouna MM, Hassouna Mm Fau - Woods E, Woods E Fau - Whelan K, Whelan K Fau - Shayegan B, Shayegan B Fau - Orovan WL, Orovan WL: **Single-session primary high-intensity focused ultrasonography treatment for localized prostate cancer: biochemical outcomes using third generation-based technology.** *BJU Int* 2012, **110**(8):1142-1148.
  75. Crouzet S Fau - Rebillard X, Rebillard X Fau - Chevallier D, Chevallier D Fau - Rischmann P, Rischmann P Fau - Pasticier G, Pasticier G Fau - Garcia G, Garcia G Fau - Rouviere O, Rouviere O Fau - Chapelon J-Y, Chapelon Jy Fau - Gelet A, Gelet A: **Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients.** *Eur Urol* 2010, **58**(4):559-566.
  76. Pfeiffer D Fau - Berger J, Berger J Fau - Gross AJ, Gross AJ: **Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes.** *BJU Int* 2012, **110**(11):1702-1707.
  77. Poissonnier L Fau - Chapelon J-Y, Chapelon Jy Fau - Rouviere O, Rouviere O Fau - Curiel L, Curiel L Fau - Bouvier R, Bouvier R Fau - Martin X, Martin X Fau - Dubernard JM, Dubernard Jm Fau - Gelet A, Gelet A: **Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients.** *Eur Urol* 2007, **51**(2):381-387.
  78. Thuroff S, Chaussy C: **Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years.** *J Urol* 2013, **190**(2):702-710.
  79. Warmuth M Fau - Johansson T, Johansson T Fau - Mad P, Mad P: **Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer.** *Eur Urol* 2010, **58**(6):803-815.
  80. Cordeiro Er Fau - Cathelineau X, Cathelineau X Fau - Thuroff S, Thuroff S Fau - Marberger M, Marberger M Fau - Crouzet S, Crouzet S Fau - de la Rosette JJMCH, de la Rosette JJ: **High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer.** *BJU Int* 2012, **110**(9):1228-1242.
  81. Riviere J, Bernhard JC, Robert G, Wallerand H, Deti E, Maurice-Tison S, Ardiet JM, Maire JP, Richaud P, Ferriere JM *et al*: **Salvage radiotherapy after high-intensity focussed ultrasound for recurrent localised prostate cancer.** *Eur Urol* 2010, **58**(4):567-573.
  82. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, Milani RV, Sagalowsky AI, Smith MR, Zakai N: **Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2010, **60**(3):194-201.

83. Rouviere O, Girouin N, Glas L, Ben Cheikh A, Gelet A, Mege-Lechevallier F, Rabilloud M, Chapelon JY, Lyonnet D: **Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI.** *European radiology* 2010, **20**(1):48-55.
84. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, Consonni P, Trombetta C, Palazzo S, Maccagnano C, Liguori G, Valentino M, Battaglia M *et al*: **Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU).** *World J Urol* 2011, **29**(5):595-605.
85. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Patel VR, Shariat SF *et al*: **Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy.** *Eur Urol* 2012, **62**(3):382-404.
86. Fujisue Y, Azuma H, Inamoto T, Komura K, Agarwal PK, Masuda H, Watsuji T, Katsuoaka Y: **Neoadjuvant hormonal therapy does not impact the treatment success of high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer.** *World J Urol* 2011, **29**(5):689-694.
87. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR: **Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes.** *Cancer* 2008, **112**(2):307-314.
88. Stolzenburg JU, Bynens B, Do M, Rabenalt R, Katsakiori PF, Liatsikos E: **Salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy after failed high-intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer.** *Urology* 2007, **70**(5):956-960.
89. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Wild PJ, Wieland WF, Walter B: **Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer.** *World J Urol* 2006, **24**(5):585-590.
90. Crouzet S Fau - Poissonnier L, Poissonnier L Fau - Murat FJ, Murat Fj Fau - Pasticier G, Pasticier G Fau - Rouviere O, Rouviere O Fau - Mege-Lechevallier F, Mege-Lechevallier F Fau - Chapelon JY, Chapelon Jy Fau - Martin X, Martin X Fau - Gelet A, Gelet A: **[Outcomes of HIFU for localised prostate cancer using the Ablatherm Integrate Imaging(R) device].** *Prog Urol* 2011, **21**(3):191-197.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## RESUME

**Objectifs:** Etudier les résultats oncologiques de l'HIFU en première intention dans le cancer de prostate localisé. Evaluer les résultats fonctionnels urinaires et sexuels et rechercher des facteurs prédictifs d'échec de l'HIFU

**Patients et méthode:** Les données ont été recherchées de façon rétrospective dans la base Ablatherm du CHU de Bordeaux entre janvier 2006 et décembre 2011. Nous avons sélectionné les patients ayant bénéficié d'un traitement de première intention par HIFU. L'ensemble des patients ont été traités avec l'appareil Ablatherm Imagerie Intégrée® (EDAP-TMS, Vaulx-en-Velin, France). Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 20 (SPSS Chicago IL). La survie sans progression a été calculée en utilisant un critère combiné associant deux événements : élévation du PSA à plus de 1,2ng/ml au dessus du nadir (critère de Stuttgart) et/ou une biopsie positive. Les complications fonctionnelles ont été évaluées par des questionnaires standardisés et cliniquement.

**Résultats:** 191 patients ont été évalués sur une période de 6 ans avec un suivi moyen de 54,8 mois. 10,1% des traitements ont connu un incident per procédure avec comme facteur de risque principal, le volume prostatique. La survie globale, la survie spécifique et la survie sans métastase étaient respectivement de 89,5%, 98,4% et 97,4%. L'absence de récurrence à 5 ans en fonction des groupes à risque de d'Amico retrouvait 80%, 64% et 26% respectivement pour les faibles, intermédiaires et hauts risques. 84,1% des patients avec un PSA nadir < 0,3ng/ml étaient sans récurrence à 5 ans. Le PSA nadir était le seul facteur de risque de récurrence en analyse multi variée. L'altération des fonctions urinaires et sexuelles était clairement retrouvée avec néanmoins 78,1% de patients secs en fin d'étude. L'obstruction prostatique était la complication la plus retrouvée (18,3%) mais avec seulement 54% des patients ayant nécessité une reprise au bloc opératoire.

**Conclusion:** Les résultats oncologiques et fonctionnels sont comparables aux autres traitements de première intention et font de l'HIFU une alternative thérapeutique dans une population bien sélectionnée.