UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2016 Thèse N°

ANALYSE COMPARATIVE DES RESULTATS ONCOLOGIQUES ET FONCTIONNELS DE LA PROSTATECTOMIE ET DE L'HIFU CHEZ DES PATIENTS DE MOINS DE 70 ANS

THESE

Pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2016

Par

Marie Laetitia Henry de Villeneuve

Née le 26 Avril 1985 à Bordeaux (33)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jean AMIEL	Président
Monsieur le Professeur Daniel CHEVALLIER	Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Matthieu DURAND	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean Michel HANNOUN LEVI	Assesseur
Monsieur le Professeur Eric LECHEVALLIER	Assesseur

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen M. BOILEAU Pascal

Assesseurs M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque Mme DE LEMOS Annelyse

Directrice administrative des services Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M . FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A Honoraires Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U Honoraires
M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel

M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIÈRE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la santé et prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M.	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A NOS MAITRES :

Monsieur le Professeur Jean AMIEL, Président du jury :

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Vous avez été le premier à m'enseigner l'Urologie. Vous avez posé les bases du Médecin que je suis aujourd'hui. Cet enseignement m'a marqué à jamais.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma considération.

Monsieur le Professeur Daniel CHEVALLIER, Directeur de Thèse :

Vous êtes à l'origine de cette thèse. Merci de m'avoir guidé et dirigé tout au long de ce travail. Merci également de votre enseignement au cours de ces années. Travailler à vos côtés fut extrêmement enrichissant pour l'élève que je suis.

Soyez assuré de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur le Professeur Eric LECHEVALLIER, Membre du jury :

Vous comptez parmi mon jury est pour moi un immense honneur et une grande fierté. Je vous suis extrêmement reconnaissante de l'accueil que vous m'avez fait au cours des 6 mois passer dans votre service. Votre rigueur, vos compétences et votre sens du compagnonnage sont exemplaires pour la future urologue que je suis.

Veuillez trouver ici le l'expression de ma grande admiration.

Monsieur le Professeur Gilles KARSENTY :

Vous avez su démystifier et me faire aimer la difficile et exigeante mais néanmoins passionnante, discipline de la neuro-urologie. Votre savoir y est sans fin et votre dévouement envers vos patients force l'admiration.

Merci de votre enseignement

AUX MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Jean Michel HANNOUN-LEVI :

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre expertise et votre critique sont pour moi essentielle.

Merci

Monsieur le Docteur Mathieu DURAND :

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ta rigueur et ta force de travail forcent l'admiration de tous ceux qui t'approchent.

Merci.

A NOS MAITRES D'INTERNAT :

Monsieur le Professeur Marc ZERBIB

Monsieur le Professeur Michael PEYROMAURE

Monsieur le Professeur Jean Stéphane VALLA

Monsieur le Professeur Jean BREAUD

Monsieur le Professeur Jean Yves KURZENNE

Madame le Docteur Florence BASTIANI

Mme le Docteur Véronique DELAPORTE : Un chirurgien hors-Pair, une maman exceptionnelle sous les traits d'un mannequin suédois. Mon modèle incontestablement !

Monsieur le Docteur Xavier CARPENTIER : Rigueur et talent chirurgical. Tu nous as beaucoup appris. Les Corses ont de la chance.

Monsieur le Docteur Pierre ARNAUD : La grande époque de la clinique du Grand Voyage ! Ce fut un plaisir au bloc comme dans le service. Encore un coup des Corses !

Monsieur le Docteur Evanguelos XYLINAS : Le chirurgien à qui il faut ressembler : rigueur scientifique et habileté chirurgicale. Merci de ton soutient et ton apprentissage.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUES A MA FORMATION :

Dr Nicolas MENTINE

Dr Ronny BENSAID

Dr Aurélie FLOCH

Dr Anne Sophie SCHNECK

Dr Khaled YOUSSEF

Dr Romain BOISSIER

Dr Thibaut NEGRE

Dr Karim BEN OTHMAN

Dr Stephanie TRAN

Dr Akram AKIKI

Dr Alexandre MARSAUD

Dr Yoann ROUSCOFF

Dr Adrien RIVIERE

Dr David CHARBIT

A MA FAMILLE ET MES AMIS….

A MES PARENTS : Je vous dois tout. Votre soutien indéfectible, votre confiance, et votre amour mon permis de surmonter ces années pas toujours simples. Vous avez fait de chacun de nous trois des adultes accomplis. Merci.

LAURENT, tu es celui qui m'a porté, supporté, soutenu, engueulé, réconforté, motivé, remotivé….. Merci de réussir à être chaque jour à mes côtés malgré la distance qui nous sépare. Je suis tellement fière d'être ta femme.

A MES FRERES ET SŒURS, Julien, Quitterie et Florence (et oui tu fais partie de la famille maintenant ;-)). Vous êtes mes rayons de soleil, malgré mon sale caractère vous savez me supporter, me manager même !!!

EMILIE, ma cops de toujours pour toujours, ma témouine, la maman de mes adorables petits filleuls. Ce n'est pas la distance qui aura raison de nous ;-)))

MARIE ET MIMI, les copines d'hôpital de jours devenues amies pour toujours !!

MA FRED, toujours présente quand j'ai eu besoin de toi, tu me permets tous les weekends de m'évader…

AURELIE, la seule fille capable d'apprendre l'autrichien en quelques semaines, c'est dire !!Tu m'épates, tu m'impressionnes!!! Un IMMENSE merci pour l'aide que tu m'as apportée durant cette thèse. J'ai eu beaucoup de chance de partager un bout de mon internat à tes côtés.

LIONEL, nous avons partagé nos premiers émois urologiques ensemble. Tu es inimitable, irremplaçable et cher à mon cœur. Je sais que tu aurais voulu partir avec mon mari, mais c'est moi qui l'ai vu en premier, saches que je ne t'en veux pas ;-))

A MES CO-INTERNES,

JEE-WAN, tu as été mon « vieux co-interne » quand j'ai commencé l'urologie. Ma référence, toujours extrêmement disponible pour les petits jeunes perdus que nous étions**.** Ta discrétion, ta gentillesse, et ta grande compétence font de toi un chirurgien auquel j'ai envie de ressembler.

CLAIR, que dire ! Quelle équipe nous étions !!!! La crème de la chirurgie vasculaire, que dis-je, l'excellence du stripping de varice, la quintessence du rompu à 3h du mat. Nous sommes une perte pour la chirurgie vasculaire !!! Te retrouver à Paris m'a fait un immense plaisir. Je t'attends de pied ferme l'été prochain pour les fêtes !!!

NIHAL, tu es un puit de savoir. Ma référence !!! Merci pour ton soutient en ces derniers mois difficiles.

LA TEAM MARSEILLAISE :

Floflo, Mathieu, François, Quentin, Sadok et Eugénie. Aka les beaux gosses de l'urologie françaises. J'ai passé 6 mois au top à vos côtés. Inoubliables.

LA TEAM PARISIENNE :

Adrien, Alexandra, Cristian, Paul et William. La classe parisienne à l'état pur !!! Merci de m'avoir supporté en ces derniers mois de stress !

A MES COLLEGUES ET AMIS DE M2 :

Sara, Hajer et Maria. Vous m'avez initié aux joies de la science. J'ai passé une année formidables à vos cotês.

Tous ceux que j'ai croisés, tous ceux que j'oublie, mais il est 2h00 du mat et mes yeux se ferment…..

.

TABLES DES MATIERES

1. INTRODUCTION:…….13

1.1 EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE PROSTATE……. 13

1.2 L'HIFU : ……14

1.2.1 Historique…… 14

1.2.2 Fondamentaux et principes physiques.....16

1.2.3 Technologie et appareillage ……..……19

2.2 PROSTATECTOMIE…… 21

2.2.1 Principe ……..……..……..21

2.2.2 Technique……..…… 22

2. MATERIEL ET METHODE……..…… 25

2.1 ETUDE ET SELECTION DES PATIENTS ……..25

2.2 PROCEDURE…….26

2.2.1 Hifu ……..…….26

2.2.2 Prostatectomie ……..……29

2.3 SUIVI ET RECUEIL DES DONNEES ……..…….29

2.3.1 Suivi……...……...……29

2.3.2 Recueil des données……... 30

2.4 ANALYSES STATISTIQUES……..….. 32

3. RESULTATS…….……..……. 33

3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE ……..…….33

3.2 TRAITEMENT ……..……..35

3.2.1 Hifu …… ……...35

3.2.2 Prostatectomie……..…… 35

3.3 RESULTATS CARCINOLOGIQUES …….37

3.3.1 Résultats cliniques…….…….. 37

3.3.2 Survie sans récidive……... 38

3.3.3 Facteurs de récidive ……...40

3.3.4 Survie sans récidive après 2ème session d'HIFU ……41

3.4 RESULTATS FONCTIONNELS…… 42

3.4.1 Morbidité péri opératoire……..…….42

3.4.2 Résultats fonctionnels urinaires…….……44

3.4.3 Fonction sexuelle…….…..……..47

4. DISCUSSION……48

4..1 RECIDIVE ……..……..48

4.1.1 Définition et résultats……..……48

4.2.2 Facteur de récidive……..……51

4.2.3 Survie sans récidive après 2èmr HIFU…… 52

4.2.SURVIE GLOBALE SPECIFIQUE ET SANS METASTASE……..……...53

4.3 COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES……...……54

4.3.1 Complications post opératoires……..……55

4.3.2 Fonction urinaire……...……..56

4.3.3 Fonction sexuelle……..……..57

4.4 VALIDITE DE L'ETUDE……..……58

5. CONCLUSION……60

6. ANNEXES……..65

7. BIBLIOGRAPHIE……... 66

LISTE DES ABREVIATIONS

AFU : Association Française d'Urologie

ASA: American Society of Anaesthesiologists

ASTRO:

CaP : Cancer de prostate

CC AFU : Comité de cancérologie de l'association française d'urologie

Ch : Charrière

CHU : Centre hospitalier universitaire

DE : Dysfonction érectile

EAU: European Association of Urology

HIFU: High Intensity Focused Ultrasound

PSA: Prostate Specific Antigen

PTE: Prostatectomie totale

RTUP : Résection trans urétrale de prostate

TTT: traitement

UICC: Union for International Cancer Control

US: Ultrasonds

INTRODUCTION

1.1EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE PROSTATE

Bien que celle-ci soit en diminution, [1] l'incidence du cancer de prostate (CaP) le situe au premier rang des cancers chez l'homme en France devant le cancer du poumon et le cancer du côlon avec 53 465 cas incidents en 2009. Il est également le troisième en termes de mortalité avec 8950 décès en France en 2011(10 % des décès liés à un cancer chez l'homme) [2]. Les facteurs de risques reconnus sont [3] : l'âge, les antécédents familiaux au premier degré de CaP et les origines afro-antillaises.

L'âge moyen du diagnostic est de 71 ans. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est de 84%.

70% des patients présentent au moment du diagnostic un cancer localisé à la glande alors accessible à un traitement curatif. Le contrôle local de la maladie est alors obtenu par l'utilisation de traitements radicaux (prostatectomie totale, radiothérapie externe, curiethérapie, hormonothérapie).Mais malgré de grandes évolutions ces dernières années, ces traitement sont à l'origine de comorbidités urinaires, digestives et sexuelles.

L'étude [4] d'Albertsen et al a montré que très peu de patients de plus de 65 ans, porteurs de cancer à risque faible ou intermédiaire, et présentant des comorbidités, décèdent de leur cancer de prostate. Une autre étude, l'étude PIVOT [5], vient de montrer l'absence de bénéfice en termes de survie spécifique à 10 ans de la prostatectomie par rapport à une surveillance pour des patients de plus de 65 ans.

Ces données sont en faveurs d'une évolution vers des traitements de moins en moins invasifs pour les patients atteints de cancer de prostate à un stade localisé.

L'HIFU est un traitement mini invasif utilisé depuis plus de 20 ans avec environ 35 000 procédures déjà effectué à travers le monde, utilisant le principe des ultrasons. L'HIFU à comme principal avantage par rapport aux autres techniques dites thermo ablatives (cryothérapie, radiofréquence interstitielle, photonthérapie..) d'être non ionisante et non invasive, et n'ayant ainsi pas d'effet cumulatif à long terme ce qui peut permettre une utilisation répétée sans risque.

Depuis 2010, l'AFU a mise en place une charte permettant de proposer ce traitement en première intention aux patients de plus de 70 ans ou présentant des comorbidités compétitives, atteints de cancer de prostate localisés de risque faible ou intermédiaire.

Notre centre a été un des centres précurseur de la mise en place du traitement par HIFU, ainsi de 2000 à 2010, avant la mise en place de la charte AFU, des patients de moins de 70 ans se sont vus proposés l'HIFU comme traitement alternatif aux traitements radicaux, et ce dans le cadre d'une dérogation. Après avoir été informés, les patients ayant choisis l'HIFU ont signés un formulaire recueillant leur consentement éclairé et précisant leur libre choix de ce traitement hors recommandation et dans le cadre d'une procédure en cours d'évaluation.

Notre objectif est donc de comparer les résultats oncologiques et fonctionnels de l'HIFU et de la prostatectomie radicale chez des patients de moins de 70 ans et atteints de cancer de prostate localisés.

1.2 HIFU

1.2.1 Historique

L'effet piézoélectrique fut découvert par Jacques et Pierre Curie en 1880 permettant ainsi le développement des ultrasons et leur utilisation moderne.
C'est Wood et Lumis qui, plusieurs décennies plus tard décrivirent pour la première fois les effets biologiques des ultrasons de haute intensité, ouvrant le champ vers leur application en tant que moyen thérapeutique. Ainsi c'est Lynn et al [6]qui en 1942 rapportèrent les effets irréversibles des ultrasons de haute intensité sur des cellules cérébrales saines.

Au cours des années 50 les frères Fry furent les premiers à imaginer puis tester une machine pour le traitement de maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson [7,8,9]. C'est par l'intermédiaire de transducteurs d'ultrasons focalisés de haute intensité sur des zones cérébrales cibles qu'ils auraient ainsi provoqué des lésions en profondeur dans le cortex cérébral.

La première utilisation des US de haute intensité à des fins thérapeutiques dans le cancer fut décrite par Burov en 1956[10]. Dès les années 70, c'est sur des modèles animaux que furent étudiés les effets de l'HIFU sur différentes tumeurs montrant ainsi leur capacité de destruction des cellules cancéreuses [11].

Les études préliminaires concernant l'utilisation de l'HIFU dans le cancer de prostate commencèrent dès 1989 sur le chien et sur le rat [12]. En 1990, les expérimentations murines sur des cellules adénocarcinomateuses de prostate montraient l'efficacité de l'HIFU sur la destruction tissulaire prostatique par nécrose de coagulation, sans lésion des tissus adjacents suggérant sa possible utilisation dans le traitement des lésions cancéreuses prostatiques de petites tailles.[13-14]
La voie transrectale fut validée en 1991[15] sur le modèle canin, puis lors d'essais cliniques chez l'homme à partir de 1992.[16]
C'est en 1995 que Madersbacher rapporta les premiers cas de cancers de prostate traités avec succès chez l'homme.[17]
Gelet et al publia les premiers résultats de l'utilisation des premiers prototypes d'Ablatherm®. [18]
Le premier essai multicentrique européen est lancé en 1996. Ses résultats seront publiés en 2003 dans The Journal of Endourology.[19]

En 2000 l'Ablatherm obtient une certification CEE. Et en 2002 seront édités les premières recommandations du CC AFU [20], s'en suivront en 2007 le premier chapitre dans les guidelines de l'EAU.[21]

A l'heure actuelle la principale application clinique des ultrasons focalisés de haute intensité réside dans le traitement des tumeurs bénignes ou malignes (pancréatiques, hépatiques, rénales, mammaires, osseuses…). Mais de nouvelles applications sont à l'étude notamment dans le domaine cardio vasculaire et de l'imagerie, mais aussi dans le traitement du glaucome. [22-23-24-25].

Deux dispositifs de traitements par HIFU par voie transrectale sont à l'heure actuelle disponible sur le marché pour le traitement du cancer de prostate :

- L'ABLATHERM®, de la société EDAP Technomed, Vaux en Velin, France
- Le SONABLATE®, d'Indianapolis

Le système de traitement utilisé dans cette étude est l'Ablatherm®

1.2.2 Fondamentaux et principes physiques

Les ultrasons sont des ondes mécaniques et élastiques qui se propagent parfaitement en milieu liquide, mais également dans les tissus biologiques naturellement riches en eau, et dont la gamme de fréquences se situe entre 20 000 et 10 000 000 Hertz, trop élevées pour être perçues par l'oreille humaine. [26,11]

On peut cataloguer les différents ultrasons en fonction de leur fréquence et ainsi de leur utilisation. En acoustique médicale les US utilisés sont compris entre 1 et 10MHz, deux utilisations sont possible en fonction de leur fréquence:

- En thérapie, on peut distinguer l'utilisation d'ultrasons focalisés de haute intensité afin de concentrer l'énergie acoustique dans une petite portion de tissu pour provoquer une destruction tissulaire. Les US sont alors utilisés à forte puissance (10 000 fois plus élevée dans le cas des HIFU que dans le cas de l'imagerie à ultrasons), et ont de ce fait un effet biologique sur les tissus traversés.

- Les ultrasons de diagnostic, de 1 à 10 MHz. Ils permettent de déterminer les caractéristiques physico-chimiques du milieu qu'ils traversent. La formation d'image repose sur l'échographie (analyse du signal rétrodiffusé) pour l'imagerie morphologique ou sur l'utilisation de l'effet Doppler (analyse des signaux rétrodiffusés par des particules en mouvement) pour quantifier les flux sanguins.

Ils peuvent être générés par un cristal piézoélectrique qui vibre à une fréquence caractéristique lorsqu'un courant électrique le traverse. L'inverse étant aussi vrai : le cristal crée de l'électricité quand il vibre.

L'HIFU utilise un faisceau d'ultrasons convergent de hautes fréquences (3MHz), émis par un cristal piézoélectrique et focalisés sur la zone à traiter par un transducteur sphérique. La lésion élémentaire provoquée par un tir est de forme ellipsoïdale, elle mesure quelques millimètres-cube (Figure 1,2). La totalité de la glande sera traitée par juxtaposition de ces lésions élémentaires.

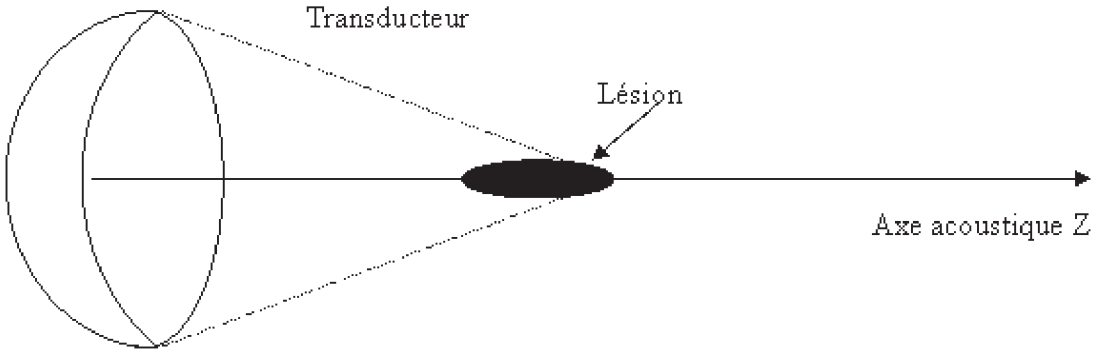


Figure 1 : forme de lésion réalisée par les ultrasons focalisés.

Deux mécanismes principaux sont à l'origine de la destruction tissulaire [26,11,27]:

- **Phénomène de cavitation** :

Il résulte de la mise en vibration de microbulles de gaz intra tissulaire par les impulsions successives d'ultrasons. Dans les milieux liquides, la cavitation est le phénomène prépondérant induit par les ultrasons. La cavitation est produite en émettant des ondes ultrasonores très intenses qui créent des zones alternativement comprimées et dilatées. Au-delà d'un certain seuil, elles induisent l'implosion de micro-cavités provoquant localement une élévation thermique importante et une onde de pression de plusieurs milliers de fois la pression atmosphérique. Ces conditions extrêmes sont responsables d'un grand nombre d'effets physico-chimiques à l'origine de la destruction tissulaire.

Ce phénomène de cavitation explique pourquoi la lésion ellipsoïde provoquée par chaque tir n'est pas centré sur le point focal mais glisse vers le transducteur.

- **Effet thermique :**

La répétition des tirs est associée à une absorption de l'énergie ultrasonore dans le tissu qui est convertie en chaleur provoquant une très forte élévation de température au centre du volume traité. L'élévation brutale de la température entre 85 et 100°C, détruit les cellules situées dans le volume cible sous forme de nécrose de coagulation (Figure 3). Dans le cadre de l'HIFU, l'intensité maximale générée se situe au niveau du point focal, avec une décroissance très rapide au niveau des zones adjacentes.

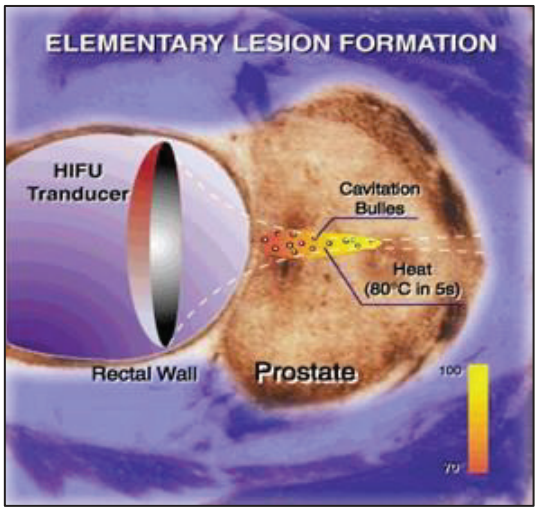
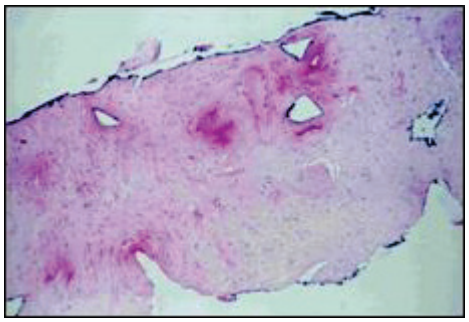


Figure 2: formation de la lésion élémentaire



A 48h : nécrose de coagulation



A 3 mois : tissu prostatique fibrosé

Figure 3 : Transformations tissulaire observée sur du tissus prostatique à 48h et à 3 mois après traitement par HIFU

1.2.3 Technologie et appareillage [28, 29]

L'Ablatherm® est un dispositif médical contrôlé par ordinateur. La machine présente un transducteur d'ultrasons focalisés fixe et un système motorisé mobile pour les déplacements successifs du point focal. Il est également équipé d'un système de refroidissement.

Deux cristaux différents sont utilisés pour générer, d'une part l'imagerie (7.5MHz) et les ondes de traitement d'autre part (3MHz). Ces deux cristaux sont regroupés au niveau de la sonde endorectale, permettant une imagerie échographique prostatique en temps réel.

Les différents composants de l'Ablatherm® sont :

- Une table de traitement sur laquelle le patient repose en décubitus latéral droit

- Une console de contrôle avec un ordinateur qui contrôle et dirige les tirs selon les instructions données par le chirurgien.

- Un générateur et amplificateur des impulsions ultrasonores

- Une sonde endorectale démontable, et composée de 2 parties (Figure 4) :
    - Un transducteur de thérapie piézocomposite qui émet les US focalisés
    - Une sonde d'échographie biplan 7.5MHz

  Ces deux éléments sont placés dans un ballon de latex rempli d'un liquide spécifique anti cavitation réfrigéré (Ablasonic®).

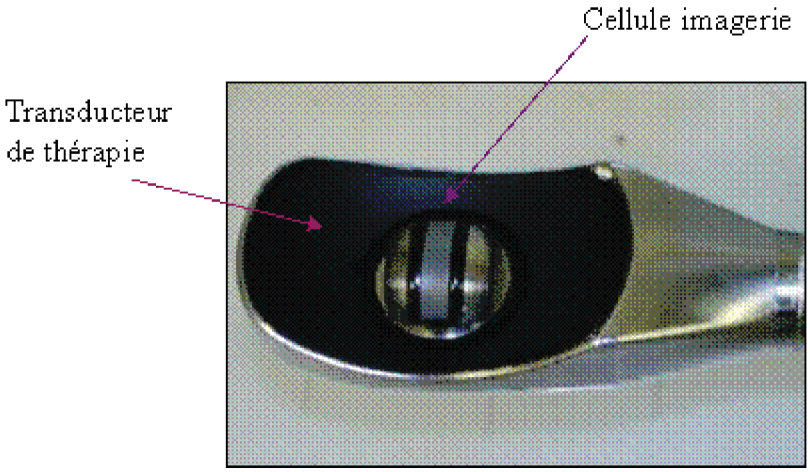


Figure 4 : sonde endorectale

- Un système de refroidissement permettant le maintien entre 12 et 14°C de la muqueuse rectale pendant le traitement. Mais aussi permet d'éviter l'échauffement du transducteur de thérapie.

- De nombreux dispositifs de sécurité ont été intégrés à l'appareil. Notamment pour assurer le contrôle continu de la position du transducteur par rapport à la paroi rectale, la détection des mouvements parasites du patient et pour interrompre les tirs en cas d'anomalie au cours du traitement.



Figure 5 : Equipement Ablatherm®

2.2 PROSTATECTOMIE

2.2.1 Principe

La prostatectomie totale est une intervention qui reste à l'heure actuelle une des plus délicates en urologie. En effet elle doit concilier deux objectifs qui ne vont pas nécessairement de pair :

- Carcinologique, en ayant le plus possible des marges d'exérèse saines. En effet la présence de marge positive représente statistiquement une perte de chance pour la survie à long terme.
- Fonctionnel, en préservant autant que possible la qualité de la fonction érectile et de la continence

2.2.2 Technique

Plusieurs voies d'abord sont possibles :

- Voie ouverte rétropubienne. C'est l'intervention de référence du cancer localisé de prostate. Elle est aujourd'hui parfaitement codifiée, mais est supplantée par les deux autres techniques.
- Voie coelioscopique. Réputée difficile, elle a maintenant fait la preuve de sa faisabilité et de sa reproductibilité et tend à se généraliser.
- Voie coelioscopique robot-assistée. Elle connait un véritable essor. Son principal avantage revendiqué est de permettre une dissection plus fine et plus précise des bandelettes neurovasculaires et de l'apex, pouvant ainsi permettre une amélioration des résultats fonctionnels.

Quel que soit la voie d'abord les temps opératoires principaux restent les mêmes :

- Contrôle de l'apex prostatique :
    - Exposition de la prostate

La partie antérieure de la prostate est dégraissée, puis ses parties latérales, puis on libère les attaches latérales de la vessie.

Le fascia endopelvien après avoir été incisée, est repoussée aux ciseaux de chaque côté de la prostate jusqu'aux fibres musculaires du muscle releveur de l'anus qui sont repoussées délicatement.

- Section de l'unité anatomique sphinctérienne

On réalise d'abord le clampage, l'hémostase puis la section du plexus veineux dorsal.

L'urètre antérieur puis postérieure est sectionné. Puis on réalise une incision du fascia de Denonvilliers permettant de créer un espace de décollement : le plan pré rectal

.

- Dissection des bandelettes vasculonerveuses :

En fonction du type de préservation vasculo-nerveuse souhaitée, différents types d'abord sont envisageables :

-Préservation nerveuse interfasciale

-Préservation nerveuse intrafasciale

-Aucune préservation : section à distance de la prostate

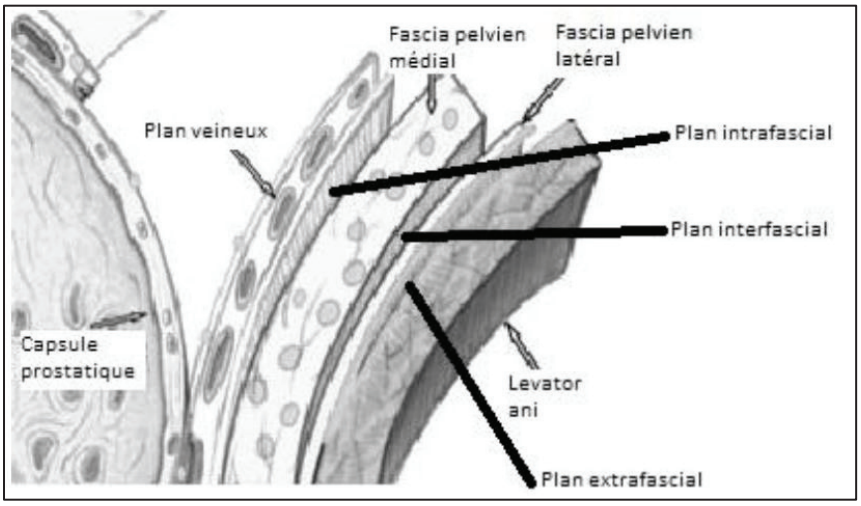


Figure 6 : Plan des différents fascias péri-prostatiques selon Tewari et al.

- Dissection vésiculodéferentielle

Chaque ampoule déférentielle est sectionnée et ligaturée le plus à distance possible de la prostate

- Dissection et section du col vésical

Le col est incisé transversalement laissant apparaître la sonde vésicale qui est retirée à la prostate. La face postérieure du col est ensuite sectionnée.

- Anastomose vésico-urétrale

Par surjet ou par points séparés en parachute.

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 ETUDE ET SELECTION DES PATIENTS

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective réalisée dans le service d'Urologie du CHU de Nice. Elle concerne tous les patients consécutifs pris en charge dans le service pour HIFU ou prostatectomie entre janvier 2003 et décembre 2010 et suivis dans le service.

Les critères d'inclusions étaient :

- Patients de moins de 70 avec espérance de vie de plus de 10 ans
- Stade clinique T1 T2, N0, M0
- Opérés et suivis dans le service
- Suivi minimum de 2 ans et au moins 4 dosages de PSA
- Entre Janvier 2003 et Décembre 2010
- Traités en première intention soit par HIFU soit par prostatectomie et naïfs de tout traitement néo adjuvant

Les critères d'exclusions étaient :

- Les patients suivis dans un autre centre après leur procédure
- Les stades T3
- Les patients ayant bénéficiés d'un traitement néo adjuvant notamment par hormonothérapie

Le diagnostic d'adénocarcinome de prostate était porté par l'analyse anatomopathologique des biopsies prostatiques. Après réalisation d'un bilan d'extension la décision de traitement était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les candidats à l'HIFU étaient informés que la procédure était en cours d'évaluation. Les patients qui choisissaient l'HIFU signaient alors un formulaire de consentement éclairé.

L'objectif principal était de comparer les résultats oncologiques au travers de la survie sans récidive. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation et la comparaison des résultats fonctionnels et de la morbidité inhérente à chacun des traitements.

2.2 PROCEDURES

2.2.1 HIFU

Les patients étaient tous hospitalisés la veille au soir. Une préparation digestive était réalisée par lavement rectal au Normacol® à J-1 et J0.

Une résection endoscopique de prostate avait eu lieu généralement un mois avant la procédure. Un patient a bénéficié d'une désobstruction prostatique par KTP laser 2 mois avant l'HIFU.

Le traitement avait lieu sous anesthésie générale, en décubitus latéral droit. Une stricte immobilité était nécessaire.
L'appareil utilisé était l'Ablatherm Maxi jusqu'en 2007, puis l'Ablatherm Imagerie Integrée® (EDAP-TMS, Vaulx-en-Velin, France).

Après avoir dilaté l'anus, la tête de tir était introduite en position intra rectale, le ballon gonflé avec 150cc de liquide anticavitation Ablasonic®.

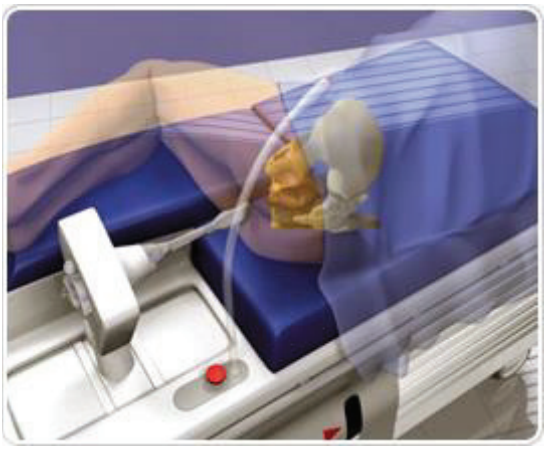


Figure 7: Introduction de la sonde de tir

Les limites de la prostate étaient repérées dans le plan sagittal puis les limites de la zone à traiter étaient définies. Celle-ci est partagée en plusieurs volume de traitement, généralement 5 (apex, partie moyenne et base d'un lobe puis partie moyenne et base du lobe controlatéral). Les zones à traiter apparaissent alors sur l'écran de contrôle sous forme de rangée d'ellipse.

Les paramètres de traitement étaient standardisés :

- Fréquence des ultrasons de 3 MHz
- Durée de tir et latence entre les tirs de 5 secondes

Le volume de la lésion élémentaire est très petit : 19 à 24 mm de longueur par 1.7 mm de diamètre.

Le logiciel de l'appareil détecte automatiquement la paroi rectale et calcul une marge de sécurité pour chaque tir.

Le traitement se déroulait ensuite par couche successive de l'apex vers la base, la tête de tir se déplaçant jusqu'à ce que tout le volume définit soit traité.
Un protocole de préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être réalisé soit de manière unilatérale soit de manière bilatérale.

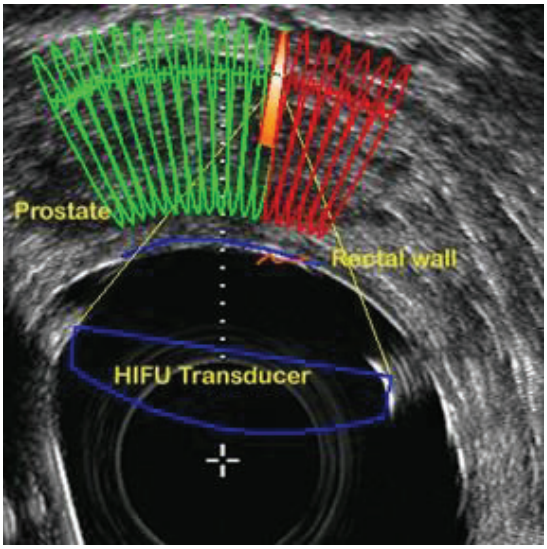


Figure 8 : Zone en cours de traitement

400 à 600 tirs étaient généralement nécessaires pour une durée de traitement de 2 heures environ.

Tout au long de la procédure, différents paramètres étaient automatiquement contrôlés afin de garantir la sécurité du traitement :

- Puissance de tir
- Position de la sonde
- Mouvement du patient
- Distance par rapport à la paroi rectale
- Température

A la fin de la procédure, une sonde vésicale Ch 20 était mise en place.
Celle-ci était enlevé à J2 post opératoire avec un retour à domicile après reprise des mictions spontanées et contrôle du résidu post-mictionnel le lendemain.
Les patients pouvaient bénéficiés de 1, 2 ou 3 séances d'HIFU. Si celles-ci étaient consécutives à moins de 12 mois d'intervalle, elles étaient considérées comme retraitement et non comme traitement de rattrapage.

2.2.2 Prostatectomie

Les patients étaient hospitalisés la veille de l'intervention.
L'intervention se déroulait sous anesthésie générale, en décubitus dorsal. La voie d'abord (voie ouverte, laparoscopique ou robot) était laissée au libre choix de l'opérateur.
Une sonde vésical Ch 18 était mise en place au cours de l'intervention, ainsi qu'un drainage par Redon.

A J6/7 post opératoire, une urétrocystographie était réalisé de manière systématique avant l'ablation de la sonde vésicale. Si une fuite était mise en évidence, la sonde vésicale était gardée en place pour une durée variable allant de 10 jours à 3 semaines.

2.3 SUIVI ET RECUEIL DES DONNEES

2.3.1 Suivi

Les patients étaient revus à 1 mois, à 3mois, à 6 mois, à 1 an puis annuellement. A cette occasion un dosage du PSA leur était demandé.
Un interrogatoire portant sur la fonction érectile et la continence urinaire était réalisé. Cependant peu de patient avait une évaluation par questionnaires standardisés (IIEF ou IPSS).

Pour les patients traités par HIFU, des ponctions biopsies de prostate étaient systématiquement réalisés à un an.

La récidive biochimique pour les HIFU était définit selon le critère de Phoenix de l'ASTRO : PSA à nadir + 2ng/ml sur 2 prélèvements.
Pour la prostatectomie : PSA > 0.2 ng/ml sur 2 prélèvements.

Les patients HIFU présentant des biopsies de contrôles positives, ou une élévation du PSA sur 3 prélèvements avec vélocité sur un an >0.75ng/ml, étaient candidats à une seconde séance d'HIFU.

Chez les patients HIFU, en cas de récidive locale prouvée (biopsie) et en l'absence de métastase, il était proposé un traitement de rattrapage soit par radiothérapie soit par hormonothérapie.

Les patients en récidive biochimique seule se voyaient proposés une hormonothérapie.

2.3.2 Recueil des données

Les données issues des patients traités par HIFU ont été enregistrés de manière prospective sur la database Ablatherm du CHU de Nice, puis complétées si nécessaires de façon rétrospective. Les données des patients traités par prostatectomie ont été recueillies de manière rétrospective. Les patients dont les coordonnées étaient disponibles ont été rappelés pour compléter la base de données.

- **L'état général des patients** était évalué par le score ASA.
  Les comorbidités cardiovasculaires, neurologiques et endocriniennes étaient relevées, les fonctions sexuelles et urinaires pré opératoire évaluées.

- **Le stade initial de chaque maladie** était classifiés selon :

  - Stade TNM de l'UICC 2002
  - Score anatomopathologique de Gleason
  - Groupes pronostics de D'AMICO

- **Les données concernant l'intervention chirurgicale**, type d'abord, durée, préservation, curage, ainsi que la durée d'hospitalisation ont également été recherchées.

- **L'incontinence urinaire** est définie par la Société Internationale de Continence (ICS) comme « toute perte d'urine, involontaire, objectivable, pouvant se produire de jour comme de nuit, entraînant des problèmes sociaux ou hygiéniques, altérant la qualité de vie de la personne et de son entourage »

  L'incontinence urinaire a été évaluée dans notre étude selon le grade de Stamey , en post opératoire et à 2 ans.

  - Grade I : Fuites d'urines survenant pendant des exercices physiques importants avec port maximum d'une protection par jour
  - Grade II : Fuites d'urines survenant pendant des exercices physiques de faibles intensité mais pas au repos ni durant le sommeil
  - Grade III : Fuites d'urines permanentes

.

  Ont été considérés comme continents, les patients ne portant pas de protections.

- **La dysérection** est habituellement évaluée par l'auto-questionnaire IIEF-5. Cependant son utilisation dans notre étude était rendu impossible en raison du trop peu de patient ayant remplis ce questionnaire au cours de leur suivi.

  Dans notre étude 4 stades ont été définis :

  - Stade 1: minime pas de traitement
  - Stade 2: nécessité d'un traitement per os
  - Stade 3: nécessité d'injections intra caverneuses
  - Stade 4: dysfonction érectile totale

- **Les complications secondaires à l'intervention** ont été classées selon la classification standardisée de Clavien en 5 stades (Annexe 6).

Les critères d'évaluation étaient :

- **Critère de jugement principal : survie sans récidive**.
  Pour les patients HIFU la récidive correspondait à la récidive biochimique et/ou ponctions biopsies de contrôle positives et/ou traitement de rattrapage. Etait considéré comme traitement de rattrapage, une deuxième séance d'HIFU au-delà du 12 mois suivant la première séance, une hormonothérapie ou une radiothérapie.
  Pour la PTE elle correspondait à la récidive biologique et/ou traitement de rattrapage.

- Survenue de complications post opératoires

- Taux d'incontinence et de dysfonction érectile

2.4 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 20 (SPSS Chicago IL).
Les statistiques descriptives étaient rapportées en pourcentage et en valeurs moyennes et/ou médianes. Les test du Chi2 et du Fischer exact était utilisé pour la comparaison des données qualitatives et le test de Wilcoxon pour les données quantitatives.
Les courbes de survie ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier puis comparées avec le Test de Log Rank.
Les modèles de Cox étaient utilisés pour l'analyse multivariée.
Une valeur $p<0.05$ était considérée comme significative.

3. RESULTATS

3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

70 patients ont été inclus dans l'étude. 37 patients ont eu un traitement par prostatectomie et 33 ont eu un traitement par HIFU.
Les caractéristiques des deux groupes sont détaillées dans le tableau1.

L'âge moyen des patients était de 64.7 +/-6.42ans. Pour les patients HIFU l'âge moyen était de 67.3 +/- 4.45ans contre 62.4 +/- 7.07 ans pour les prostatectomies.

La médiane de suivi était de 92.5 mois soit 7 ans et 7 mois.

Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau1.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le score de Gleason, le stade TNM, le D'Amico, le PSA initial.

Le volume prostatique était significativement plus élevé dans le groupe PTE : 47(40-59) versus 35(29-42) pour les groupes PTE et HIFU respectivement.

D'un point de vue fonctionnel, il n'existait pas de différence significative sur la continence pré-opératoire (tous les patients étaient continents) et sur la fonction sexuelle.

	Total	Prostatectomie	HIFU	p
Nombre de patients (%)	70	37 (52.9)	33 (47.1)	-
Age (année)				
Médiane	67	65	69	**<0.001**
Ecart-interquartile	61-69	60-68	67-70	
Durée de suivi (mois)				
Médiane	92.5	95	91	0.74
Ecart-interquartile	81-123	76-123	82-123	
Score ASA (%)				
ASA 1	15 (21.4%)	8 (21,6%)	7 (21.2%)	
ASA 2	49 (70.0%)	25 (67.6%)	24 (72.7%)	0.77
ASA 3	6 (8.6%)	4 (10.8%)	2 (6.1%)	
Comorbidités cardiologiques (%)	31(44.2%)	15(40.5%)	16(48.4%)	
HTA	19(27.1%)	10(27%)	9(27.3%)	
Cardiopathie ischémique	9(12.8%)	5(13.5%)	4(12.1%)	
Dyslipidémie	2(2.8%)	0	2(6%)	0.78
Troubles du rythme	1(1.4%)	0	1(3%)	
Comorbidités neurologiques	4(5.7%)	2(5.4%)	2(6%)	
Diabète	8(11.4%)	4(10.8%)	4(12.1%)	
Dysérection préexistante (%)	5(7.1%)	3(8.1%)	2 (6%)	0.74
Incontinence urinaire préexistante	0	0	0	
PSA au diagnostic (ng/ml)				
Médian	7.16	6.59	7.84	0.65
Ecart-interquartile	5.28-10.0	5.1-11	6.0-10.0	
Score de Gleason (%)				
≤6	48(68.6%)	23(62.2%)	25(75.8%)	
7	18(25.7%)	11(29.7%)	7(21.2%)	0.42
≥8	4(5.7%)	3(8.1%)	1(3.0%)	
T au diagnostic (%)				
T1c	49(70.0%)	25(67.6%)	24(72.7%)	
T2a	17(24.3%)	9(24.3%)	8(24.2%)	0.28
T2b	3(4.3%)	3(8.1%)	0	
T2c	1(1.4%)	0	1(3.0%)	
Risque de D'Amico (%)				
Bas	41(58.6%)	18(48.7%)	23(69.7%)	
Intermédiaire	22(31.4%)	14(37.8%)	8(24.2%)	0.19
Haut	7(10.0%)	5(13.5%)	2(6.1%)	
Volume prostatique (g)				
Médiane	41.5	47.0	35.0	
Ecart interquartile	30.0-50.0	40.0-59.0	29.0-42.0	**<0.001**

Tableau 1 : caractéristiques des patients

3.2 TRAITEMENTS

Les données péri-opératoires sont résumées dans le tableau 2.

3.2.1 HIFU

La durée moyenne d'intervention était de 175.6 min +/- 32.56 min soit 2 heures et 55 min.

26 patients ont eus un geste de désobstruction prostatique, un mois avant la procédure, 25 par RTUP et 1 par KTP laser.

Il a été effectué une préservation des bandelettes chez 27 patients, dont 20 bilatérales.

3.2.2 Prostatectomie

La durée moyenne d'intervention était de 277.3 min +/- 83.1 min soit 4heures et 37 min.

20 patients ont été opérés par voie coelioscopique dont 2 ont nécessité une conversion en voie ouverte lors de l'intervention pour difficultés techniques.
15 patients ont été opérés par voie ouverte et enfin 2 par voie robotique.

19 patients ont bénéficiés d'une préservation des bandelettes dont 9 de manière bilatérale.
Des marges positives ont été retrouvées chez 7 patients soit un taux de 18.9%.

	NOMBRE	ECART TYPE/POURCENTAGE
PROSTATECTOMIE N=37		
Durée opératoire (min)	277.2	+/- 83.1
Coelioscopie	18	48.6%
Voie ouverte	15	40.5
Voie robotique	2	5.4%
Conversion	2	5.4%
Préservation des bandelettes		
Unilatérale	10	27%
Bilatérale	9	24.3%
Aucune	18	48.6%
Curage	30	81%
Marge (≥R1)	7	18.9%
HIFU N=33		
Durée opératoire (min)	175.6	+/- 32.56
RTUP	25	75.7%
KTP laser	1	3%
Préservation des bandelettes		
Unilatérale	7	21.2%
Bilatérale	20	60.6%
Aucune	6	18.2%

Tableau 2 : données opératoires.

3.3 RESULTATS CARCINOLOGIQUES

3.3.1 Résultats cliniques

Des biopsies de contrôle à un an étaient disponibles pour 27 des 33 patients HIFU (81.1%).Parmi ceux-là, 22 (81.4%) présentaient des biopsies négatives et 5 (18.6%) des biopsies positives.

Parmi les patients présentant un adénocarcinome résiduel sur les biopsies de contrôle, 4 ont bénéficiés d'une deuxième séance d'HIFU et un d'une hormonothérapie par analogue de la LH_RH car il présentait également une récidive biologique associée.

13 patients ont bénéficiés d'une **deuxième séance d'HIFU** au cours du suivi.2à 8 et 9 mois pour ré ascension précoce du PSA (retraitement), 4 pour biopsies positives à 1 an, 5 pour augmentations successives du PSA avec vélocité sur un an ≥ 0.75ng/ml :

- ✓ Un à 47 mois
- ✓ Un à 50 mois
- ✓ Deux à 36 mois et 38 mois
- ✓ Un à 60 mois

Enfin 2 patients qui présentaient une récidive biochimique seule mais qui ont préférés une deuxième séance d'HIFU, dont un associée à une hormonothérapie courte, à 35 et 25 mois respectivement.

Parmi les13 patients ayant bénéficiés d'une deuxième séance d'HIFU, 4 ont récidivés par la suite, dont 3 issus du groupe biopsies positives et le patient en récidive biochimique.

Au total 5 patients ont eu un **traitement de rattrapage** dans le groupe PTE et 15 dans le groupe HIFU.

Le Nadir PSA médian est de 0.04 (IQR=0.02-1.32), et significativement plus élevé dans le groupe HIFU : 0.02 (IQR=0.01-0.02) et 1.35 (IQR=0.59-2.16), dans les groupes PTE et HIFU respectivement, $p<0.001$.

6 patients ont métastasés (8.5%) au cours de notre étude avec une médiane de 85 mois (IQR=58-100), dont 2(5.4%) patients dans le groupe PTE et 4(12.1%) dans le groupe HIFU. Soit une survie sans métastase à 9 ans de 94.5% et de 87.9% dans les groupes PTE et HIFU respectivement.

Le peu d'évènements ne nous permet pas d'établir de comparaison statistique pertinente..

Tous ces patients ont été traités par hormonothérapie.

On recense 4 décès (5.7%) dans notre cohorte, 2 pour le groupe HIFU (6%) et 2 pour le groupe PTE (5.4%) :

- ✓ Dans le groupe PTE : 1 patient décédé à un mois d'une embolie pulmonaire. Le second à 74 mois de cause spécifique.
- ✓ Dans le groupe HIFU, un décès est de cause spécifique à 83 mois le second suite à un carcinome urothéliale à 60 mois.

Les survies globale et spécifique à 7 ans de 94.5% et 93.9%, et 94.5% et 96.9% dans les groupes PTE et HIFU respectivement.

De la même manière les résultats des deux cohortes ne peuvent être comparés.

3.3.2 Survie sans récidive

20 patients ont présentés une récidive selon les critères définis plus haut, 5 dans le groupe PTE et 15 dans le groupe HIFU.

Le taux de récidive est significativement plus élevé dans le groupe HIFU (45.4%) que dans le groupe PTE (13.5%), p=0.03.

Le délai médian de récidive est de 84.5 mois (IQR=50-108). Dans le groupe PTE, 89 mois (IQR=73-108) , 72 mois (IQR=38-96) dans le groupe HIFU.

La survie sans récidive est significativement plus élevée dans le groupe prostatectomie (p=0.04)

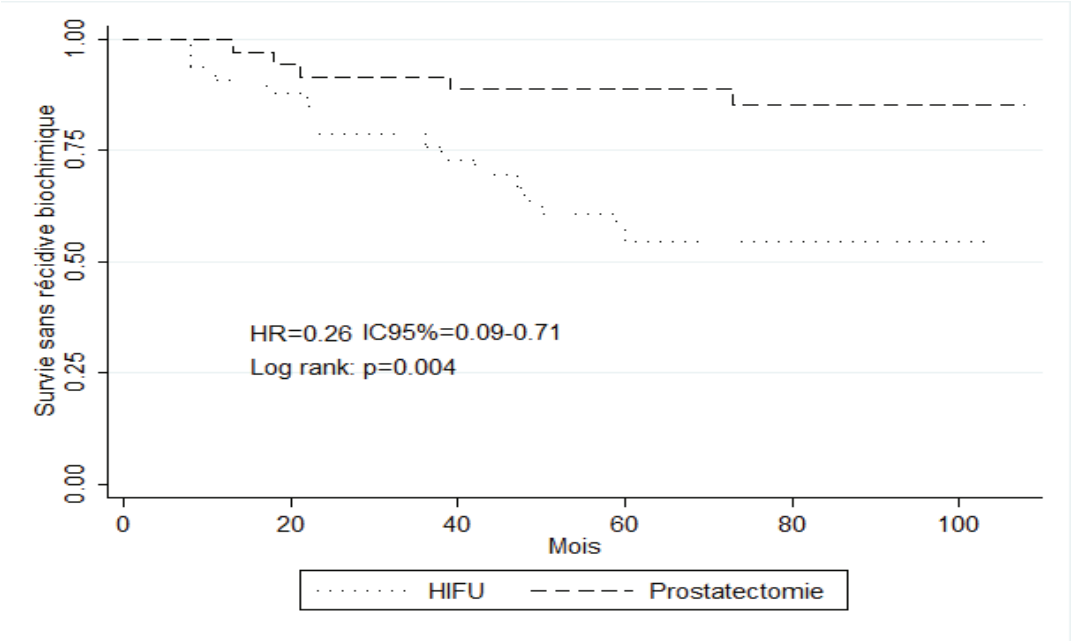


Figure 9 : Courbes de survie sans récidive des groupes HIFU et PTE.

A 5 ans la survie sans récidive était de 88.9% et 54.6% pour la PTE et l'HIFU respectivement (p<0.001). A 7 ans elle est de 84.7% et de 54.6% dans les groupes PTE et HIFU respectivement (p<0.001). (tableau3)

	PTE	HIFU
SSR		
1 an	97.2% (95%CI=81.9-99.6)	90.9% (95%IC= 0.74-0.97)
3 ans	88.9% (95%CI=73.1-95.7)	75.7% (95%IC=57.3-87.0)
5 ans	88.9% (95%CI=73.1-95.7)	54.6% (95%CI=36.3-69.6)

Tableau 3 : taux de survie sans récidive à 1, 3 et 5 ans selon le groupe PTE ou HIFU.

3.3.3 Facteur de récidive

3.3.3.1 Analyse univariée

En analyse univariée, le stade de D'Amico, le PSA nadir ainsi que le type de traitement sont significativement associés au risque de récidive (tableau 4).

Univariée Cox/BCR	HR	IC95%	p
Age	1.08	0.99-1.18	0.08
asa	0.87	0.37-2.04	0.75
Volume prostate	0.98	0.95-1.01	0.21
PSA	1.08	1.00-1.16	0.036
Gleason	1.80	1.03-3.15	0.04
stage	1.22	0.65-2.32	0.53
D'Amico	2.22	1.25-3.92	0.006
Nadir_PSA	1.58	1.30-1.92	<0.001
Type de ttt (ref=pte)	0.26	0.09-0.71	0.008

Tableau 4 : Résultats de l'analyse univariée.

3.3.3.2 Analyse multivariée (tableau 5)

En analyse multivariée sans le PSA nadir après régression logistique pondérée par le PSA, le Gleason et d'Amico, le type de traitement est un facteur indépendant de recidive, HR=0.15 (IC95=0.5-0.44), p=0.001.

Multivariée	HR	IC95%	p
PSA initial	1.08	0.96-1.21	0.183
Gleason	1.57	0.74-3.34	0.235
D'Amico	1.54	0.55-4.29	0.403
Type de ttt (ref=pte)	0.15	0.04-0.44	0.001

Tableau 5 : Résultats de l'analyse multivariée.

3.3.3.3 Analyse multivariée complémentaire incluant le PSA nadir (tableau 6)

Multivariée	HR	IC95%	p
PSA nadir	0.35	1.18-1.89	0.001
D'Amico	3.09	1.67-5.71	0.094
Type de ttt (ref=pte)	0.35	0.10-1.16	0.087

Tableau 6 : Analyse multivariée avec PSA nadir.

Le Nadir PSA est un facteur de récidive indépendant tellement fort en analyse multivariée qu'il élimine les autres facteurs, notamment le type de traitement, nous obligeant à réaliser une analyse complémentaire pour ce facteur.

3.3.4 Survie sans récidive après 2ème session d'HIFU

Considérant un deuxième HIFU comme traitement complémentaire du premier et non comme traitement de rattrapage, quelque le délai entre les séance, soit et en évaluant ainsi la survie sans récidive après deuxième HIFU**,** celle-ci est alors de 75.4% à 7 ans.

3.4 RESULTATS FONCTIONNELS

3.4.1 Morbidités péri opératoire (Tableaux 7 et 8)

Il n'existe pas de différence significative sur les complications péri opératoire entre les deux groupes (p=037). (Tableau 7)

Aucun patient dans le groupe HIFU n'a présenté de fistule rectale.

Dans le groupe PTE, 3 patients ont présentés des fistules urinaires nécessitant un sondage prolongé à 3semaines. Un patient a présenté une fistule urétro-rectale nécessitant une reprise chirurgicale, le patient est décédé dans les suites en réanimation d'une embolie pulmonaire.

Il n'y pas de différence significative entre les taux d'infections urinaires post-op et de rétentions aigues d'urine précoces entre les deux groupes.

Aucun patient du groupe PTE n'a présenté d'hématurie significative, en revanche 5 patients (15.1%) des patients ont présentés une hématurie macroscopique dans le groupe HIFU, p=0.056.

La majorité des complications péri opératoires dans les 2 groupes sont gradées Clavien 2 : 12 (32.4%) et 7 (21.2%) patients dans les groupes PTE et HIFU respectivement, sans différence significative entre les 2 groupes.
Aucun patient du groupe HIFU n'a présenté de complication grave (> Clavien-Dindo 2). Un patient du groupe PTE a présenté une complication grave, classée Clavien-Dindo5.

	Prostatectomie *N=37*	HIFU *N=33*	p
Fistule urinaire (dont fistule urétro-rectale)	4(10.8%)	0	0.117
Fistule rectale	1(2.7%)	0	NS
Infection urinaire	5(13.5%)	2(6%)	0.43
Rétention aigue	2(5.4%)	6(18.1%)	0.13
Hématurie macroscopique	0	5(15.1%)	0.056
Syndrome occlusif	1(2.7%)	0	NS
Anémie nécessitant une transfusion	4(10.8%)	0	0.117
Thromboemboliques	1(2.7%)	0	NS
Abcès /troubles de la cicatrisation	1(2.7%)	0	NS
Douleurs périnéales	1(2.7%)	1(3%)	NS

Tableau 7 : Complications péri-opératoires.

	Prostatectomie *N=37*	HIFU *N=33*	p
Pas de complication	24 (64.9%)	25 (75.8%)	0.37
CLAVIEN 1	0	1 (3.0)	NS
CLAVIEN 2	12(32.4%)	7(21.2%)	0.28
CLAVIEN 3	0	0	NS
CLAVIEN 4	0	0	NS
CLAVIEN 5	1(2.7%)	0	NS

Tableau 8 : Complications selon la classification de Clavien.

3.4.2 Résultats fonctionnels urinaires (Tableau 9)

Le taux d'incontinence urinaire est significativement plus élevé chez les patients traités par prostatectomie, que ce soit sur les résultats précoces ou tardifs (Figure 10) : 72.9% (27) des patients versus 6%(2) des patients pour la PTE et l'HIFU en précoce, respectivement, p=0.017. Et 32.4%(12) des patients versus 3%(1) des patients pour la PTE et l'HIFU respectivement pour les résultats tardifs après 2 ans, p<0.001.

On note cependant une amélioration significative des symptômes d'incontinence urinaire à chez les patients PTE à 2 ans avec 55,5% (15) des patients initialement incontinents qui recouvre une continence satisfaisante.

Aucun patient du groupe HIFU n'a nécessité la mise en place d'un sphincter artificiel alors que 8 patients (21.6%) du PTE en ont bénéficiés, p=0.005.
Un seul patient, dans le groupe HIFU, a été traité de son incontinence par mise en place d'une bandelette Advance.

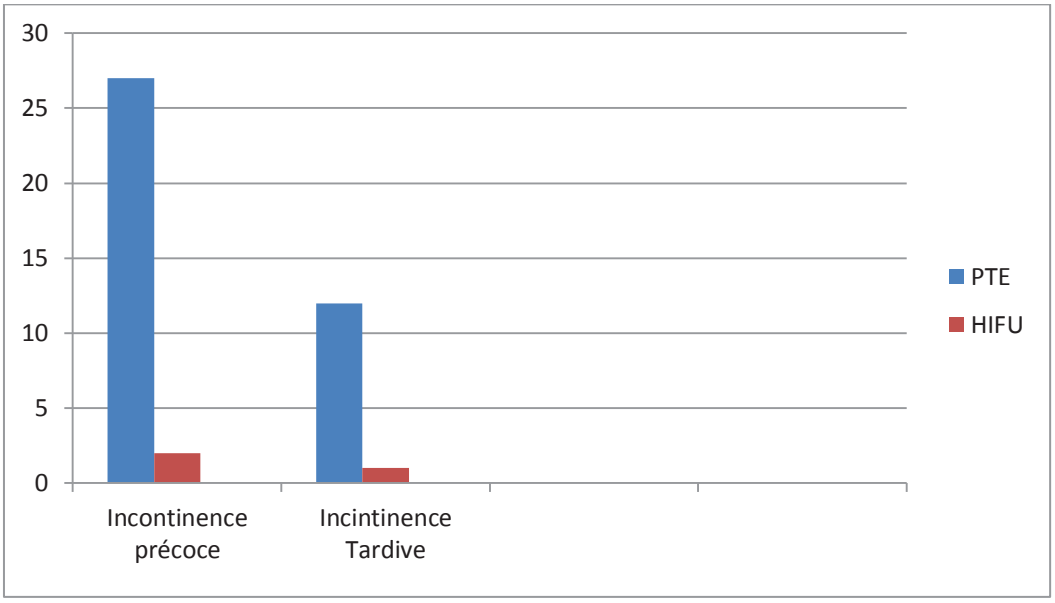


Figure 10 : Nombre de patients incontinents en post op et à 2 ans en fonction du type de traitement.

Les patients traités par HIFU présentent de manière significative plus de syndromes irritatifs dans la première année qui suit la prise en charge, 14(42.4%) des patients HIFU versus 1(2.7%) pour le groupe PTE, p<0.001.

En revanche au-delà de la première, on note une amélioration des symptômes irritatifs chez les patients HIFU, celle-ci étant résolutive chez 9 des 14 patients initialement atteints au bout d'un an.

Le taux de sténose urétrale n'est pas significativement différent entre les deux groupes : 10.8%(4) et 21.2%(7) pour la PTE et l'HIFU respectivement, p=0.23.

	Prostatectomie *N=37*	HIFU *N=33*	p
Syndrome obstructif			
Précoce	5(15.1%)	7(21.2%)	NS
Tardif	4(10.8%)	5(15.1%)	0.68
Syndrome irritatif			
Précoce	1(2.7%)	14(42.4%)	<0.001
Tardif	1(2.7%)	5(15.1%)	0.93
Sténose urétrale : /Sclérose du col	4(10.8%)	5(15.1%)	0.68
Incontinence urinaire			
Précoce	27(72.9%)	2(6%)	0.017
Tardive	12(32.4%)	1(3%)	<0.001
Incontinence grade I			
Précoce	11(29.7%)	1(3%)	0.003
tardive	4(10.8%)	0	0.117
Incontinence grade II			
Précoce	8(21.6%)	0	0.006
Tardive	2(5.4%)	0	0.49
Incontinence grade III			
Précoce	8(21.6%)	1(3%)	0.03
tardive	6(16.2%)	1(3%)	0.11
Pose de sphincter urinaire	8(21.6%)	0	0.005
Bandelette Advance	0	1(3%)	NS

Tableau 9 : Complications urinaires.

3.4.3 Fonction sexuelle (tableau 10)

Les patients du groupes HIFU présentent significativement moins de DE au terme de leur suivi que les patients du groupe PTE : 69.7%(23) des patients HIFU sont indemnes de DE, contre 18.9%(7) dans le groupe PTE, p<0.001.

La majorité des patients atteints de DE du groupe PTE, 73.3%, présente un grade de DE élevé (G3 et G4).
Dans le groupe HIFU la majorité des patients, 60%, atteints présent un grade de DE faible grade (G1 et G2).
Cependant le taux de DE de grade 4 n'est pas significativement différent entre les 2 groupes.

Dans le groupe PTE, 3 patients (8.1%) ont eu une pose de prothèse pénienne, contre 2 patients (6%) dans le groupe HIFU. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0.74).

	Prostatectomie *N=37*	HIFU *N=33*	p
Pas de trouble d'érection	7 (18.9%)	23 (69.7%)	<0.001
Grade 1	0	0	NS
Grade 2	8(21.6%)	6(18.2%)	NS
Grade 3	17(46.0%)	2(6.1%)	0.021
Grade 4	5(13.5%)	2(6.1%)	0.43
Pose de prothèse pénienne	3(8.1%)	2(6%)	0.74

Tableau 10 : Résultats fonctionnels sexuels.

4. DISCUSSION

Depuis les années 90 l'HIFU est utilisé dans le traitement du cancer de prostate avec de constants progrès technologiques. De nombreuses études ont rapportés les résultats oncologiques et fonctionnels de l'HIFU, cependant une seule équipe [30] a publié un abstract dans l'EAU comparant les résultats oncologiques de l'HIFU et de la PTE. Une des difficultés tient au fait de comparer deux populations pas toujours comparables en termes d'espérance de vie et de stade oncologique.

L'objectif de notre étude était donc de comparer les résultats oncologiques et fonctionnels des deux techniques, HIFU et PTE, chez des patients traités en première intention et comparables en terme d'espérance de vie.

Les deux groupes sont comparables en terme de stade de la maladie (D'Amico, Gleason, stade TNM, et PSA initial). Et bien que la population soit significativement plus âgée dans le HIFU, tous les patients sélectionnés ont moins de 70 ans et une espérance de vie de plus de 10 ans.

D'un point de vue fonctionnel nos deux groupes sont également comparables puisqu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en termes de continence ou de fonction sexuelle.

4.1 RECIDIVE

4.1.1 Définition et résultat

Notre étude a montré une **survie sans récidive significativement plus élevé chez les patients traités par PTE.**

Nous retrouvons en effet une survie sans récidive à 7 ans de 54.6 % pour l'HIFU et de 84.7% pour la PTE.

Les résultats de survie sans récidive après PTE dans la littérature [31,32,33,34]varient entre 72% et 94%, nos résultats post PTE sont donc conformes à ce qui est déjà décrit.

Ainsi chez Kupelian [35], le taux de survie sans récidive rapporté chez 1054 patients traités par PTE était de 72%.

Dans la littérature rapportant les résultats oncologiques de l'HIFU, la définition de la récidive varie selon les études, d'ailleurs celle-ci est souvent rapportée en termes de récidive biologique seule selon le critère de Phoenix [36] ou plus récemment de Stuttgart [37].
Cependant nous avons souhaitez élargir le seul critère de récidive biologique à un critère plus large, trifecta, définissant de fait l'échec de traitement : PBPs de contrôle positives et/ou récidive biologique selon Phoenix, et/ou traitement de rattrapage.
Nous avons choisi ces critères de récidive comme critère de jugement principal au lieu de la simple récidive biologique, car plus proche de la réalité clinique et influençant directement la prise en charge des patients. Ce critère exhaustif explique en partie le taux de récidive plus important parfois que dans la littérature prenant en compte la seule récidive biologique, mais conforme aux études utilisant ce critère trifecta.
[38,39,40,41,42,43]. (Tableau1). Néanmoins, notre taux de biopsies négatives (81.4%) témoigne néanmoins d'un très bon contrôle local de la maladie à un an.

Ainsi, nous avons montré que le traitement par HIFU est associé à un risque plus élevé de récidive. Cependant, il faut également prendre en compte dans notre étude l'utilisation jusqu'en 2007 de la machine de première génération Maxis®, sans imagerie temps réel intégré, ne permettant pas une adaptation des tirs au fur et mesure du traitement comme ce fut le cas avec la machine de deuxième génération. L'efficacité en a sans doute était diminuée.
L'avènement de la machine Focal One permettra certainement une amélioration des résultats de récidive avec l'optimisation des paramètres de tirs.

C'est ainsi que le CC AFU a définis les indications de l'HIFU :

- Patient de plus de 70 ans, dont l'espérance de vie est au moins de 7 ans.
- Stade clinique T1 T2
- PSA≤15ng/ml.
- Volume prostatique ≤ 50 cc
- Volume tumoral limité (maximum 4 zones atteintes sur 6)
- Adénocarcinome localisée à la prostate.

ETUDE	Définition de la récidive	Survie sans récidive	Survie globale et Survie spécifique	PSA nadir (ng/ml)	Taux de biopsies -
Crouzet et al 2010 [39]	Critère de Phoenix Biopsies + Traitement de rattrapage	(5 et 7 ans) LR :72-62% IR :56-46% HR :47-39%	A 8 ans 89% et 99%	1.0+/-2.8	86.4%
Blana et al 2008 [42]	Critère de Phoenix Biopsies + Traitement de rattrapage	(5 et 7 ans) 66-59%	_	0.16+/-8.9	85%
Blana et al 2012 [38]	Critère de Phoenix Biopsies + Traitement de rattrapage	(5 et 7 ans) 64-54%	_	0.11 (0.78-3.6)	80.5%
Crouzet et al 2014 [40]	Récidive biologique selon le critère de Phoenix	A 8 ans LR 76% IR : 63% HR : 57%	A 8 ans ND et 97%	0.14	
Thuroff et al 2013 [41]	Récidive biologique selon le critère de Phoenix	A 5 ans 84-92% A 10 ans 60-68%	A 10 ans ND et 99%	0.1	_
Ganzer et al 2013 [43]	Récidive biologique selon le critère de Phoenix	A 5 et 10 ans 81-61%			
Nous	Critère de Phoenix Biopsies + Traitement de rattrapage	A 7 ans 54.6%	A 7 ans 94.5% et 93.9%	1.35 (0.59-2.16)	81.4%

Tableau 11 : Résultats selon les critères de récidive après HIFU dans la littérature

4.2.2 Facteur de récidive

Plusieurs facteurs de récidive ont été retrouvés en analyse univariée mais seule le PSA nadir et le type de traitement ont été retrouvé comme facteur indépendant de récidive en analyse multivariée.

Le PSA nadir est significativement plus élevé dans l'HIFU que dans la PTE, cela pourrait en parti s'expliquer par le fait que le tissu prostatique reste en place dans l'HIFU.

Le PSA nadir est le facteur de récidive dans l'HIFU le plus fréquemment retrouvé et décrit. [44 , 45, 46].

Après une séance d'HIFU, il existe une augmentation rapide du niveau de PSA sérique dans les 48 heures suivant le traitement et suivie d'une décroissance rapide permettant l'obtention d'un PSA nadir entre 1 et 3 mois après l'HIFU.

Ganzer et al [44] ont montré, sur une cohorte de 103 patients, que le PSA nadir est associé de manière significative au taux de survie sans récidive, selon le critère de Phoenix. Ainsi pour un PSA nadir >1ng/ml ils retrouvaient 100% des patients en récidive biochimique à 5 ans et 45% pour un PSA nadir entre 0.2-1 ng/ml. En pratique, le PSA nadir pourrait servir d'indicateur précoce permettant de poser l'indication de biopsies post HIFU précoces, afin d'envisager au plutôt la mise en place d'un traitement de rattrapage.

Dans notre étude, 15.3% des patients (2/13) présentant un PSA nadir<1ng/ml était en récidive contre 65% (13/20) de ceux ayant un PSA nadir≥1ng/ml. Seul 2 patients avait un PSA nadir<0.2ng/ml, aucun des deux n'a récidivé.

Dans leur dernière étude Ganzer et al [47] ont montré, que les deux facteurs influençant le PSA nadir étaient le volume de la prostate et une découverte incidentel du cancer. Selon les auteurs, la relation entre un volume prostatique important et un PSA nadir élevé pourrait être expliqué par la profondeur de pénétration limitée de l'onde HIFU (26mm dans l'Ablatherm Integrated Imaging®). Cependant celle-ci peut désormais pénétrer jusqu'à 40mm de profondeur avec l'appareil de dernière génération, Focal One.

Cela implique deux choses : tout d'abord l'importance de prendre en compte le volume prostatique lorsqu'on envisage un traitement par HIFU. A l'heure actuelle,

l'HIFU n'est recommandé que pour des prostates de 50cc. Ensuite, dans l'avenir, l'utilisation d'onde ayant une pénétration plus précise et plus profonde pourrait permettre d'améliorer les résultats de l'HIFU, ce qui est rendu possible par la mise sur le marché récente de l'appareil Focal One.

Concernant la prostatectomie, on retrouve dans notre groupe PTE, deux patients avec un PSA nadir ≥0.2, et aucun ≥1ng/ml. Ces deux patients ont récidivés de manière très précoce, à 13 et 21 mois. Dans la PTE, la glande étant enlevé en totalité, la présence d'un PSA nadir détectable peut être considérée comme le témoin de la présence d'un cancer résiduel. Ainsi, Stamey avait fixé à 0,1 µg/L la limite de détection du cancer résiduel.

4.2.3 Survie sans récidive après 2ème HIFU

Notre critère strict de récidive nous a amené à nous poser la question de l'évaluation des résultats de l'HIFU après plusieurs séances si nécessaire. Considérant un traitement optimal par HIFU, c'est-à-dire si nécessaire deux voire trois séances d'HIFU et ce quelques soit le délai entre les séances, pour évaluer son efficacité carcinologique en termes de survie sans récidive, celle-ci est alors de 75.7% à 7 ans, après traitement optimal (une à deux séances d'HIFU dans notre étude).
En effet la répétabilité de l'HIFU est un avantage majeur de cette technique permettant ainsi un retraitement en cas de cancer résiduel est de ce fait l'amélioration de ses résultats carcinologiques.

L'équipe de Murat et al [48] avaient montrés une survie sans récidive à 4 ans de 49% selon les critères de Phoenix et spécifique actuarielle de 99%chez les patients traités par second HIFU. Le délai moyen entre 2 sessions était de 16.6 mois.
Dans notre étude , 69.2% des patients retraités n'ont pas récidivés (9/13).

Les auteurs avaient conclu leur présentation ainsi :

- La moitié des patients re-traités sont sans récidive à 4 ans
- Avantage majeur de l'HIFU par rapport aux autres techniques : sa répétabilité avec absence de dose limite.

4.2 SURVIE GLOBALE, SPECIFIQUE ET SANS METASTASE

Notre durée de suivi de 7 ans et 7 mois est une durée relativement courte au regard de l'histoire naturelle du cancer de prostate. Cette faible durée de suivi associée à l'effectif réduit de notre cohorte ne nous permet pas de comparer de manière pertinente les survies globales et spécifiques compte tenu du peu d'évènements recensés.

Cependant les taux de survie globale et spécifique retrouvés pour chaque groupe dans notre étude, sont conformes aux résultats des principales études.
Dans le groupe HIFU le taux de survie globale à 7 ans est de 93.9%, et de 94.5% dans le groupe PTE.

Ainsi même si nous ne pouvons pas les comparer de manière statistique, ces résultats suggèrent cependant que les taux de survies globales et spécifiques des deux techniques sont relativement similaires et conformes à la littérature.

Dans son étude [30] comparant par paires appariées la PTE et l'HIFU, et portant sur 588 patients, Crouzet et al ne retrouvaient pas de différence significative entre les survies globales, spécifiques et sans métastases à 9 ans entre les deux techniques.

Les résultats de cette étude sont rapportés dans le tableau 10 ci-dessous :

	PTE	HIFU	p
Survie globale à 9 ans	93%	89%	0.186
Survie spécifique à 9 ans	99%	97%	0.312
Survie sans métastase	97%	94%	0.06

Tableau 10 : Principaux résultats de l'étude de Crouzet et al comparant la PTE et l'HIFU.

Au regard de ces résultats cela nous laissent penser que même un échec de traitement ne constitue pas une perte de chance pour le patient puisque même avec un taux de récidive plus élevé dans l'HIFU que dans la prostate les survies spécifiques et globales ne sont pas différentes entre les deux techniques. De plus l'utilisation de facteurs prédictifs précoces d'échec de traitement tel le PSA nadir ou la réalisation de biopsies de contrôle dans les 6 à 12 mois qui suivent l'HIFU, permettent la mise en place traitement de rattrapage de manière rapide compte tenu de l'histoire naturelle relativement lent du cancer de prostate.
Cela reste cependant à confirmer par des études randomisées et prospectives.

4.3 COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

Le deuxième enjeu du traitement du cancer de prostate est sa tolérance et ses effets secondaires, notamment urinaires sur la continence et sexuels.

4.3.1 Complications post opératoires

Le taux de complications péri-opératoires selon la classification de Clavien dans l'échantillon est de 30%. Il est de 35% et 24.2% dans les groupes PTE et HIFU respectivement sans différence significative.
Il n'y a pas eu d'effet indésirable grave (Clavien 4 et 5) dans le groupe HIFU et un seul dans le groupe PTE sans que cela ne soit significatif. Cependant une évaluation de la morbidité sue des effectifs plus grands serait nécessaire pour valider ces résultats.
Les principales complications recensée dans notre études sont les infections urinaires et les retentions aigues d'urines.

Dans l'HIFU, la cicatrisation de la prostate est longue, avec une élimination des tissus nécrosés progressive. Ce phénomène explique à la fois les risques de rétention en post opératoire précoce, par élimination de ces débris (phénomène de sloughing) couplé à un œdème de la glande et les infections par colonisation fréquentes des tissus nécrotiques. Un traitement par alpha bloquant est alors conseillé durant le mois qui suit l'HIFU pour faciliter la reprise mictionnelle. Par ailleurs la mise en place d'un traitement antibiotique prophylactique n'a pas montré de bénéfice.
Au moment de notre étude le geste de désobstruction était réalisé environ un mois avant la séance d'HIFU, Poissonier et Gelet [49, 50] dans leurs études ont montrés une nette diminution de ce type de complications lorsqu'une RTUP précédait la séance d'ultrasons dans le même temps anesthésique. Dans notre centre, le geste de désobstruction est dorénavant réalisé dans le même temps depuis 2010.

Par ailleurs aucun cas de fistule rectale n'a été relevé dans le groupe HIFU dans notre étude, et un cas dans le groupe PTE. Plusieurs études ont montrés une diminution notable du taux de fistule rectale dans l'HIFU [51, 52] avec la mise en place et l'amélioration des paramètres de sécurité. Dans la littérature le taux de fistule urétrorectale varie de 0.23 à 0.7% et sont observées qu'après retraitement. De plus l'expérience de l'opérateur explique aussi ce taux nul.

4.3.2 Fonction urinaire

Les complications obstructives tardives (RAU, dysurie..) ainsi que le taux de sténoses (urétrales ou sclérose du col), ne sont pas différents entre les deux techniques.

Dans la PTE, le syndrome obstructif est souvent le témoin d'une sténose de l'anastomose. Son incidence dans la littérature varie entre 0.5 et 31% [53, 54, 55, 56, 57]. Les facteurs de risque sont une RTUP préalables, une fistule anastomotique, l'obésité, une faible expérience du chirurgien. La pratique d'un surjet continue permettrait de réduire le taux de sténose de l'anastomose.[58, 59]
Dans notre étude 4 patients du groupes PTE (10.8%) ont présentés une sténose de l'anastomose.3 de ces patients ont bénéficiés d'une uretrotomie et un de dilatations itératives.

Dans le groupe HIFU, un syndrome obstructif est présent initialement chez 21.2% des patients, à distance ce taux diminue à 15.1%. Les épisodes obstructifs précoces correspondent pour la plupart à des œdèmes de la glande et à l'évacuation des débris prostatiques et tardivement à des sclérose du col et des sténoses urétrales sur cicatrice fibrotique[60]. Dans la littérature les facteurs de risque d'obstructions post HIFU, sont l'âge élevé des individus et le volume de résection lors de la RTUP [60]. La plupart des patients ont été améliorés par la mise en place d'un traitement par alpha bloquant.
Dans notre étude, 5 patients ont présentés une sclérose du col ou une sténose urétrale, 3 ont été traités par uretrotomie et 2 par dilatations itératives. Dans les plus grandes séries de la littérature ce taux varie de 11.8% à 28% et est plus élevé en cas de retraitement[19, 27, 49, 61].

La présence de symptômes irritatifs précoces dans la population traitée par HIFU est fréquemment décrite et est expliqué par l'action directe de la chaleur sur le tissu prostatique et environnant. Ces symptômes s'amendent rapidement dans les mois qui suivent le traitement.[27].

Le taux d'incontinence urinaire précoce ou tardive est significativement plus élevé dans le groupe PTE. Avec un taux de pose de sphincter artificiel

significativement plus élevé dans le groupe PTE. On note cependant une amélioration du taux d'incontinence à deux ans dans le groupe PTE. Ainsi,dans notre étude, 67.6% des patients étaient continents à deux an dans le groupe PTE et 97% dans le groupe HIFU.

Les taux d'incontinence urinaire dans l'HIFU (tous stades confondus) pour des patients traités en première intention, varient dans la littérature de 2 à 34% [27] et de 5 à 50% pour la PTE [62 , 63, 64, 65,]. Cependant le manque de consensus concernant la définition et les modalités d'évaluation de l'incontinence dans les différentes études rendent l'interprétation de ces chiffres délicate.

De plus, alors qu'un seul de nos patients en a bénéficié, de nombreuses études mettent en avant l'intérêt de la voie robotique quant à l'amélioration des résultats fonctionnels en termes de continence, et ce sans augmenter les risques carcinologiques [66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74]. Le taux de continence observé après prostatectomie radicale robot assistée était de 80% à 24 mois dans la série de 380 patients de Shikanov et al[75]. La généralisation de cette technique pourrait ainsi permettre l'amélioration des résultats fonctionnels urinaires post PTE.

4.3.3 Fonction sexuelle

Dans notre étude nous avons montré que les patients traités par HIFU présentaient de manière significative, au terme de leur suivi moins de dysfonction érectile que les patients du groupe PTE.

Ce résultat est satisfaisant, considérant que la préservation de la fonction érectile était une des motivations majeures des patients candidats à un traitement par HIFU.

Il est néanmoins difficile d'interpréter ces résultats au regard de la littérature du fait de la non utilisation de questionnaire validé type IIEF-5. Selon les études 20 à 77% [27, 49] des patients traités par HIFU présentent une dégradation de leur fonction sexuelle. Cela s'explique par la diffusion thermique au niveau des bandelettes neurovasculaires pendant le traitement des zones latérales de la glande. Hors il est possible de limiter les effets thermiques pendant le traitement en utilisant une marge de sécurité ce qui a été fait pour plus de la moitié des patients dans notre étude. Gelet et al [49] avait ainsi montré une préservation de la fonction sexuelle chez 69% des patients préalablement puissants en utilisant cette marge de sécurité.

Concernant la PTE, on recense en fonction des études, de 14 à 97.7% [76, 77, 78] de DE. Avec cependant dans l'étude de Bentas [78], 80% des patients qui ont des érections en incluant également tous les patients sous traitement. Dans notre étude ce taux atteint finalement 86.5% des patients traités par PTE, et 93.9% des patients traités par HIFU.
L'enjeu principal de la PTE pour préserver la fonction sexuelle reste la préservation des bandelettes au cours de l'intervention. Ainsi, plus la dissection est conservatrice sur les bandelettes, plus le score IIEF-5 est élevé reflétant un taux plus élevé d'érection.

Enfin, le taux de pose de prothèse pénienne dans les 2 groupes n'est pas significativement différent.
Ainsi même si le taux de DE est plus élevé dans le groupe PTE, l'accès à une sexualité satisfaisante n'est au final pas si différent entre les deux groupes, et ce par la mise en place de traitement que ce soit par voie orale ou local rendant ainsi le taux de DE grave et la pose de dispositif pénien non significativement différents entre les 2 groupes.

4.4 VALIDITE DE L'ETUDE

Les limites principales de notre étude tiennent en plusieurs choses. Tout d'abord la petite taille de son effectif qui limite sa puissance statistique. Cependant la sélection stricte des patients explique cet effectif limité.
Egalement son caractère rétrospectif, non randomisé et monocentrique avec cependant une partie des données de l'HIFU collectées en prospectif.
La durée de suivi trop courte au regard de l'histoire naturelle du cancer de prostate limitant l'analyse des données carcinologiques. Un suivi minimum de 10 ans semble nécessaire afin d'évaluer correctement les survies spécifiques, globales et sans métastases ce qui n'a pu être fait dans notre étude.

De plus, l'HIFU a montré de meilleurs résultats sur les cancers de faibles risques dans la littérature, mais nous n'avons pu réaliser d'analyse en sous-groupe dans notre étudecompte tenu du trop petit effectif dont nous disposions.

Cependant, malgré ces limites, nous retrouvons tout de même des résultats relativement semblables aux plus grandes série de la littérature sur chaque technique.

Enfin l'analyse des résultats fonctionnels sur la continence et la sexualité doit rester prudente en raison de la non utilisation de questionnaires d'évaluations validés et du caractère rétrospectif de l'étude.

Le principal avantage de notre étude et d'avoir pu comparer deux populations comparables en termes d'espérance de vie. Ce qui étant donné les critères de sélection actuels des patients candidats à l'HIFU en termes d'âge, est très difficile.

5. CONCLUSION

La prise en charge de plus en plus précoce du cancer de prostate permet un diagnostic à un stade localisé dans 70% des cas, offrant alors aux patients plusieurs choix de traitements. Parmi ceux-là la prostatectomie fait figure de gold standard, mais n'est néanmoins pas dénué d'effets secondaires pouvant impacter la vie courante des patients notamment concernant la sexualité et la fonction urinaire.

L'HIFU s'est placé depuis une dizaine d'année comme une alternative fiable et reproductible pour des patients de plus de 70 ans présentant un cancer de prostate localisé.

Notre étude a permis de comparer les résultats de ces 2 techniques d'un point de vue carcinologique mais aussi fonctionnel chez des patients comparables en termes de survie.

A l'instar des résultats déjà décrits dans la littérature, notre étude montre un risque de récidive plus élevé chez les patients traités par HIFU. Le PSA nadir est apparu comme un facteur de récidive indépendant, laissant suggérer son utilisation comme facteur précoce de récidive d'une part mais également comme une piste pouvant permettre l'amélioration des paramètres de traitement et donc l'efficacité de l'HIFU d'autre part.

De plus l'HIFU présente comme avantage majeur par rapport aux autres techniques de pouvoir être répété sans limite de dose et sans effet cumulatif toxique.

Par ailleurs, même si le taux de complications péri-opératoires n'est pas significativement différent entre les deux techniques, nos résultats montrent un avantage certain de l'HIFU en termes de sexualité et de continence.

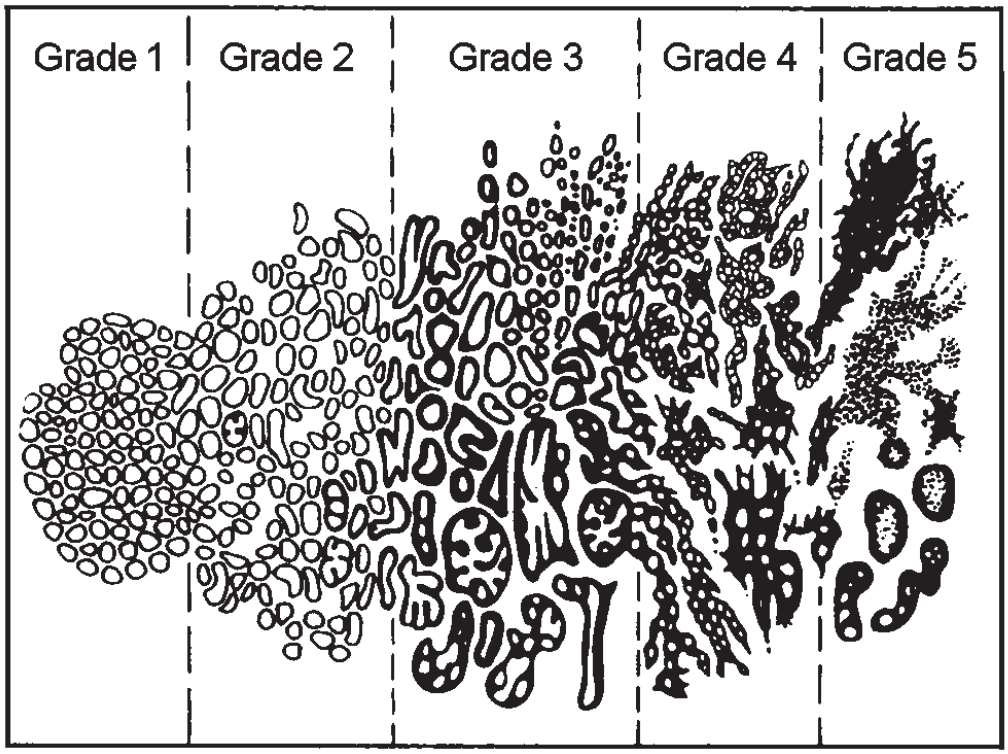
Il est nécessaire de confirmer et de préciser ces résultat, notamment en terme de survie spécifique et globale, sur des études prospectives avec une durée de suivi d'au moins 10 ans, et/ou des effectifs plus important

Ainsi nous pensons aux vues de ces résultats que l'HIFU peut être une alternative pour des patients plus âgés, souhaitant préserver leur sexualité et leur continence avec l'avantage de pouvoir être répété.

6. ANNEXES

ANNEXE 1 : SCORE DE GLEASON

Le score de Gleason est un facteur pronostique majeur du cancer de la prostate. Décrit par Donald Gleason en 1966, il a été modifié en 2005 par l'ISUP et comporte trois grades, de 3 à 5. Les règles de score varient : pour les biopsies, chaque biopsie doit avoir son score, constitué du grade le plus représenté et du grade le plus élevé et est constitué de la somme des 2. Pour la pièce de prostatectomie, chaque nodule tumoral doit avoir son score constitué des deux grades les plus représentés. Un troisième contingent peut être gradé s'il est de haut grade.



Score de Gleason : aspect histologique

ANNEXE 2: CLASSIFICATION TNM 2002 DU CANCER DE PROSTATE

T1:tumeur ni palpable ni visible en imagerie

T1a :Tm touchant moins de 5%des tissus réséqués
T1b : Tm touchant plus de 5%des tissus réséqués
T1c : Tm découverte par biopsie à l'aiguille

T2: tumeur limitée à la glande

T2a : Tm envahissant la moitié d'un lobe ou moins
T2b: Tm envahissant plus de la moitié d' un lobe
T2c: Tm les 2 lobes prostatiques

T3 :Tm s'étendant en dehors de la capsule

T3a: franchissement capsulaire uni ou bilatéral
T3b: envahissement des vésicules séminales

T4: Tm envahissant les structures adjacentes
(col vésical, sphincter ext.,rectum, muscles releveurs et /ou pelvis)

N 1 : adénopathies régionales
M1 a : adénopathie non régionales
M1 b : Os
M1 c : autre(s) localisation(s)

ANNEXE 3 : SCORE ASA (American Society of Anaesthesiologists)

SCORE ASA	
Etat de santé du patient	**Score**
Patient sain, en bonne santé, C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.	1
Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.	2
Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraine pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante	3
Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)	4
Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale	5

ANNEXE 4: GROUPES A RISQUE DE D'AMICO

Groupe	Définition	Pronostic: rechute biologique à 5 ans	Modification
Faible risque	PSA ≤ 10ng/ml ET score Gleason ≤ 6 ET Stade clinique T1c ou T2a	< 25%	
Risque intermediaire	PSA [11 et 20ng/ml], OU score gleason = 7 OU Stade clinique T2b	25-50%	% biopsies positives : < 33 % % biopsies positives: (33 et 55 %) % biopsies positives: > 55 % Gleason 3 + 4 Gleason 4 + 3
Risque élevé	PSA > 20ng/ml OU score de Gleason > 7 OU Stade clinique T2c	> 50%	

* Le groupe intermédiaire est très hétérogène regroupant des tumeurs de risque relativement faible (ex T1C et PSA < 10 et Gleason 3 + 4) et des tumeurs véritablement à haut risque (T2b et PSA > 10 et gleason 4+3). Afin d'affiner cette classification deux nouveaux paramètres ont été rajoutés: % de biopsies positives et combinaison des sous scores de Gleason biopsique (3 + 4 vs 4 + 3).

ANNEXE 5 : CLASSIFICATION DE CLAVIEN-DINDO

-Grade 1 : Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique (excepté : les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie).

- Grade 2 : complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.

-Grade 3 : complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.

- 3a : sans anesthésie générale.

- 3b : avec anesthésie générale.

- Grade 4 : complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs.

- 4a : défaillance d'un organe

- 4b : défaillance multi-viscérale

- Grade 5 : décès.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Helfrich O, Crouzet S, Ruffion A, Houlgatteurz A, CavillonC et al.Evolution of the number of incident cases of prostate cancer in France from 2001 to 2012 from 5 hospital centers. CavillonC et al. Prog urol 2015 ;25 :147_56.
2. Santé HAS, rapport d'orientation: Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique prostatique (PSA) de populations d'hommes à haut risque. 2012.
3. Salomon et al. Recommandations en Onco-urologie 2010: Cancer de la prostate. Progrès en urologie (2010), 20 Suppl.4, S217-S252.
4. Albertsen PC, Moore DF,Shih W,Lin Y,Li H, Lu-Yao GL.Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J clin Oncol 2015;33:272-7.
5. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al.Prostate Cancer Intervention versus Observation trial (PIVOT) study group. N England J Med 2012;367:203-13.
6. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ.The biological application of focused ultrasonic waves. Science 1942;96:119-20.
7. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. J Neurosurg 1954; 11: 471-8.
8. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Brennan JF.Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system. Am J Phys Med 1955; 34: 413-23
9. Fry WJ, Barnard JW, Fry EJ, Krumins RF, Brennan JF. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. Science 1955; 122: 517-8.
10. Burov AK, High intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. Doki Akad nauk SSSR 1956; 106: 239-41.
11. Chaussy C, Thuroff S, Rebillard X et al. Technology insight: High-intensity focused ultrasound for urologic cancers. Nat Clin Pract Urol, 2: 191, 2005.
12. Chapelon JY1, Margonari J, Theillère Y, Gorry F, Vernier F, Blanc E, Gelet A. Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog. 13. Eur Urol. 1992;22(2):147-52.
13. Chapelon JY, Margonari J, Verenier F et al. In vivo effects of high intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. Cancer Res , 52: 6353, 1992.

14. Oosterhof GO, Cornel EB, Smits GA et al. Influence of high intensity focused ultrasound on the developpement of metastases. Eur Urol, 32: 91, 1997.
15. Gelet, A Chapelon JY, Margonari J et al. Prostatic tissue destruction by high intensity focused ultrasound : experimentation on canine prostate. J Endourol, 7: 249, 1993.
16. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J et al. High intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy. Eur Urol, 23 Suppl 1: 44,1993.
17. Madersbacherr S, Pedevilla M, Vingers L et al. Effect of high intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. Cancer Res, 55: 3346, 1995.
18. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound : early clinical experience. Eur urol, 29:174, 1996.
19. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G et al. High intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol, 17:673, 2003.
20. Rebillard X, Villers A, Ruffion A, Beuzeboc P, Soulie M et le Comité de Cancérologie de l'AFU : Recommandations 2002 sur le cancer de prostate . Prog Urol, 12 : 31, 2002.
21. Heindenreich A, Aus G, Bolla M et al. EAU guidelines on proste cancer. Eur Urol, 53 :68, 2008.
22. Lizzi FL, Driller J, Ostromoglisky M. Thermal model for ultrasonic treatment of glaucoma. Ultrasound Med Biol 1984; 10: 289-98.
23. Dubinsky TJ, Cuevas C , Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications.
24. Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? Br J Radiol 2003; 76: 590-9.
25. Leslie TA, Kennedy JE. High Intensity focused ultrasound principles, current uses, and potential for the future. Ultrasound Q 2006;22: 263-72.
26. Rewcastle JC. High intensity focused ultrasound for prostate cancer: a review of the scientific foundation, technology and clinical outcomes. Technol Cancer Res Treat, 5:619,2006.
27. Ernesto R, Cordeiro, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S et al. High intensity focused ultrasound for definitive treatment of prostate cancer. BJU intenational. 110, 1228-1242. 2012.

28. Gelet A, Crouzet S, Rouviere O, Chapelon JY. Indications, technique et résultats du traitement par ultrasons focalisés du cancer localisé de prostate. EM. Techniques chirurgicales–Urologie. 10.1016. 2016
29. Rebillard X, Gelet A, Davin JL, et al. Transrectal high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer . J Endourol, 19: 693, 2005.
30. Crouzet S, Marechal J, Colombel M, Rouviere O, Chapelon JY, Rabillloud M, et al. Comparaison par paires appariées de la prostatectomie radicale et de l'ablatherm (HIFU) dans le traitement du cancer localisé de la prostate. 10.1016/j.purol.2013.08.234
31. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM et al. Long terme hazar of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. J Urol 2000;164: 1-5.
32. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PAT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167: 528-34.
33. Han m, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JL, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003; 169: 517-23.
34. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. Eur Urol. 2012 Jul;62(1):1-15. Epub 2012 Feb 24
35. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of llocal therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external beam radiotherapy. J Clin Oncol 2002; 20: 3376-3385.
36. Ganzer R, Brundl J, Koch D, Wiedland W et al. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemicalfaillure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radaiat Oncol Biol Phys. 65: 965, 2006.
37. Blana A, Brown SC, Chaussy C, et al. High intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. BJU Int, 2009.

38. Blana A,Robertson CN, Brown SCW, Chaussy C, Crouzet S, Gelet A, Conti GN, Ganzer R, Pasticier G, Thuroff S and Ward JF. Complete high intensity focused ultrasound in prostate cancer: outcome from the @-Registery. P Cancer and P Disease. 2012, 256-259.
39. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouvierre O, Chapelon JY, Gelet A. Multicentric Oncologic Outcomes of high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. Eur Urology, 58; 559-566.2010
40. Crouzet S, Chapelon JY, Rouviere O, Mege_Lechevallier F, et al. Whole gland ablation of localized prostate cancer with high intensity focused ultrasound: Oncologic outcomes and morbidity in 2002 patients. Eur Urology; 2014, 907-904
41. Thuroff Sand Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. J Urol; 2013:190; 702-710.
42. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S et al. First analysis of the long term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. Eur Urolgy, 2008: 1194-1203.
43. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Brundl J, Koch D, Wieland WF et al.Fourteen year oncological and functional outcomes of high intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. BJU Int2013; 112: 322-329.
44. Ganzer R, Rogenhofer S, Walter B et al. Psa nadir is a signifiant predictor of treatment failure after high intensity ultrasound treatment of localized, prostate cancer. Eur Urol 2008; 53: 547-53.
45. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the PSA nadir predict subsequent treatment failure after trans rectal high intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? BJU Int 2006; 98: 537-9.
46. Ganzer R, Robertson CN, Ward JF, Brown S, Conti G, et al. Correlation of PSA nadir and biochemical failure after high intensity focused ultrasound of localized prostate cancer based on the Stuttgart failure criteria_ analysis from the @-registry. BJU Int 2011;108: 196-201.
47. Correlation of pretreatment clinical parameters and PSA nadir after high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. World J Urol 2015; 33: 99-104.

48. Murat et al. Abstract of the 102nd French Congress of urology, 19-22 November 2008, Paris France. Prog Urol, 18: 691, 2008.
49. Poissonier L, Chapelon JY, Rouviere O et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. Eur Urol, 51: 381, 2007.
50. Chaussy C, Thuroff S. The status of High intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of combined resection. Curr Urol rep, 4: 248, 2003.
51. Chaussy C, Thuroff S. Results and side effects of high intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. J Endourol, 15: 437, 2001.
52. Chaussy C, Thuroff S. High intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. Mol Urol, 4: 179, 2000.
53. Dalkin Bl, Endoscopic evaluation and treatment of anastomotic strictures after radical prostatectomy. J Urol 1996; 155: 206-208.
54. Litwin MS, Melmed GY, Nakazon T. Life after radical prostatectomy: a longitudinal study. J Urol 2001; 166: 587-592.
55. Popken G, Sommerkamp H, Schultze_Seeman W, et al. Ananstomotic stricture after radical prostatectomy. Incidence, findings and treatment. Eur Urol 1998; 33: 382-386.
56. Surya BV, Provet J, Johanson KE, Brown J. Anastomotic stricture following radical prostatectomy: risk factors and management. J Urol 1990; 143: 755-758.
57. Tomschi W, Suster G, Holtl W. Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: still an unsoled problem. Br J Urol 1998; 81: 823-826.
58. Ouzaid I, Lebeau T, Richard F, Chartier –Kastler E, Bitker MO et al. Sclérose de l'anastomose urétrovésicale après prostatectomie totale pour cancer. Prog Urol 2010;20:327-331.
59. Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL et al. Risk factors for vesicouretral anastomotic stricture after radical prostatectomy . Urology 2000; 56:96-100.
60. Blana A, Hierl J, Rogenhofer S et al. factors predicting for formation of badder outlet obstruction after high intensity focused ultrasound in treatment of localized prostate cancer. Urology, 71: 863, 2008.
61. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R et al. Transrectal high intensity focused ultrasound : minimally invasive therapy of localized prostate cancer. J Endourol 2000; 14:519-28.
62. Catalona Wj, Carvalhal GF, Mager DE, et al.Potency, continence and complication rates in 1870 consecutive radical prostatectomy. J Urol 1999; 162:433-438.

63. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient reported urinzry continence and sexual function after radical prostatectomy. Urology 2000; 55:58-61.
64. Sebesta M, Cespedes RD, Luhman E, Optenberg S, Thompson IM. Questionnaire_based outcomes of urinary incontinence and satisfaction rates after radical prostatectomy in a national study population. Urology 2002; 60:1055-1058.
65. Plainard X, Druet Cabanac M, Descazeaud A et al. Etude de la continence urinaire après prostatectomie radicale. Comparaison entre prostatectomie rétropubienne et : coelioscopie à propos de 251 cas. Prog Urol, 2008 ;18 :364-371.
66. Drouin S.J., Vaessen C., Misrai V., Ferhi K., Bitker M.O., Chartier-Kastler E., et al. Résultats carcinologiques et fonctionnels de la prostatectomie totale laparoscopique robot-assistée . Prog Urol 2009 ; 19 : 158-164
67. Berryhill R., Jhaveri J., Yadav R., Leung R., Rao S., El-Hakim A., et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. Urology 2008 ; 72 : 15-23
68. Walz J., Graefen M., Huland H. Comparison between open, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. Onkologie 2007 ; 13 : 701-709
69. Fikelstein J, Eckerberger E, Sadri H, Taneja SS, Lepor H, Djavan B. Open versus laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy: the European and the US experience. Rev Urol 2010;12:35-43
70. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open laparoscopic and robotic-assisted. Int Braz J Urol 2008;34:259-668
71. Badani K.K., Kaul S., Menon M. Evolution of robotic radical prostatectomy: assessment after 2766 procedures Cancer 2007 ; 110 : 1951-1958
72. Joseph J.V., Rosenbaum R., Madeb R., Erturk E., Patel H.R. Robotic extraperitoneal radical prostatectomy: an alternative approach J Urol 2006 ; 175 : 945-951
73. Tewari A., Srivasatava A., Menon M. A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution BJU Int 2003 ; 92 : 205-210
74. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A,Galfano A, Graefen M et al. Retropubic, laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy : a systemic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol 2009;55:1037-63
75. Shikanov SA, Zorn KC, Zagaja GP, Shalhav Al. Trifecta outcomes after robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Urology 2009;74: 619-623.

76. Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, et al health related quality of life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen detected or clinically localized prostate cancer J Clin Oncol,, 19: 1619,2001.
77. Walsh PC, Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: a structured debate. J Urol, 163:1802, 2000.
78. Bentas W., Wolfram M., Jones J., B-rautigam R., Kramer W., Binder J. Robotic technology and the translation of open radical prostatectomy to laparoscopy: the early Frankfurt experience with robotic radical prostatectomy and one year follow-up Eur Urol 2003 ; 44 : 175-181