



**HAL**  
open science

# Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) focal dans le cancer de prostate en première intention : résultats oncologiques à moyen terme

Mathieu Pons

► **To cite this version:**

Mathieu Pons. Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (HIFU) focal dans le cancer de prostate en première intention : résultats oncologiques à moyen terme. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03031706

**HAL Id: dumas-03031706**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03031706v1>**

Submitted on 30 Nov 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Mathieu PONS**

Le 16 octobre 2020

**ULTRASONS FOCALISES DE HAUTE INTENSITE (HIFU) FOCAL DANS LE CANCER DE  
PROSTATE EN PREMIERE INTENTION : RESULTATS ONCOLOGIQUES A MOYEN  
TERME.**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Pr Sébastien CROUZET

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Rodolphe THURET

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Sébastien CROUZET  
Monsieur le Professeur Stéphane DROUPY  
Monsieur le Docteur Bruno SEGUI

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Mathieu PONS**

Le 16 octobre 2020

**ULTRASONS FOCALISES DE HAUTE INTENSITE (HIFU) FOCAL DANS LE CANCER DE  
PROSTATE EN PREMIERE INTENTION : RESULTATS ONCOLOGIQUES A MOYEN  
TERME.**

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Pr Sébastien CROUZET

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur Rodolphe THURET

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Sébastien CROUZET  
Monsieur le Professeur Stéphane DROUPY  
Monsieur le Docteur Bruno SEGUI

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philipp	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire



DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile



KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe

##### **2<sup>ème</sup> classe :**

AMOUYAL Michel

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

#### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



## REMERCIEMENTS

### **AUX MEMBRES DU JURY**

Au président de thèse, Monsieur le Professeur Rodolphe Thuret.

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury, merci de m'avoir permis d'évoluer et progresser au sein du service de Lapeyronie. J'intégrerai avec fierté le service au mois de novembre.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Sébastien CROUZET

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein du service d'urologie d'Edouard Herriot à Lyon, bien que le semestre ait été chamboulé par le COVID j'ai pris plaisir à apprendre une autre façon de faire et à découvrir de nouvelles techniques dont l'HIFU sur laquelle je réalise ma thèse.

A Monsieur le Professeur DROUPY

Je vous remercie de siéger à mon jury de thèse, j'ai débuté l'urologie de CHU dans votre service et j'ai eu le plaisir de faire partie de votre équipe et d'apprécier vos qualités chirurgicales. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur SEGUI

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, je n'ai pas pu passer en stage avec vous mais j'ai apprécié notre collaboration et votre enthousiasme.

### **A MA FAMILLE**

A mes parents, pour m'avoir donné la chance d'une éducation, pour m'avoir soutenu tout au long du chemin, il y aurait beaucoup à dire mais les mots ne suffisent pas toujours, en bref merci pour tout je vous aime.

A mes deux PETITS frères Thomas et Lucas, on ne pouvait pas rêver mieux, je suis fier de ce que vous êtes devenus (on parlait de loin). Venez me voir à Montpellier plus souvent.

A mes grands-parents Coucou et Paulette, merci pour tout ce que vous m'avez offert, j'aurai aimé que vous puissiez être là, vous me manquez.

A mes grands-parents Polo et Jacqueline, l'alliance parfaite entre l'ours et l'agneau, vous êtes géniaux.

A Nathalie, un cœur en or, maintenant va falloir arrêter de me gâter.

A ma marraine Françoise et Gilbert, votre esprit scientifique m'a guidé sur la voie.

A mes oncles et tantes, cousins, cousines, grâce à vous l'esprit de famille perdue.

Aux Ducreux, et oui c'est la famille, tout est dit

### **A MES MAITRES D'INTERNAT**

#### **A l'équipe d'urologie de Perpignan :**

Aux Dr FADLI, DR LEIZOUR, DR AKKARI et DR MEVEL, c'est avec vous que j'ai débuté en urologie et découvert les mystères de l'internat, merci pour votre patience et votre gentillesse.

#### **A l'équipe d'urologie du CHU de Nîmes :**

Au Pr Pierre COSTA, je vous remercie pour votre rigueur et votre investissement auprès des patients.

Aux Dr BEN NAOUM, Dr BOUKARAM, Dr WAGNER, Dr GRES, merci pour le temps passé à me transmettre votre savoir en urologie.

Au Dr Lucille MARTIN, merci pour les rooftops et les AVH. J'espère que les prostatites arlésiennes sont toujours aussi volumineuses.

Au Dr David GIRIER, que la tradition des escapes CFU perdue !

Au Dr CHEVROT, DR BLION, DR EL KHARROUBI, les gars j'ai aimé bosser avec vous.

Au Dr Nicolas SIEGLER, tu m'as appris plein de choses et ça a été un plaisir de travailler avec toi. Tu nous manques.

### **A l'équipe d'orthopédie du CH de Narbonne :**

Aux Dr DAUSSIN, Dr DEMOULIN, Dr SANCHEZ, Dr HAMMER, Dr ROQUES, merci pour cette escapade dans le pays du DUR où le marteau est roi (oui, c'est cliché), mention spéciale au Dr LAFARE pour son calme légendaire.

### **A l'équipe de chirurgie viscérale de CA2 à l'ICM :**

Au Dr François QUENET : merci pour cette plongée au cœur de la chirurgie cancérologique viscérale

Au Dr Sébastien CARRERE : tu m'as appris l'importance de la rigueur au bloc, je suis heureux qu'on ait pu t'entraîner sous une mauvaise voute quelquefois.

Au Dr Olivia SGARBURRA : on s'habillait en COVID avant l'heure pour tes PIPAC

Au Dr Marie-Hélène PISSAS : Mash, merci de m'avoir accompagné pour ce semestre, et m'avoir laissé en autonomie au bloc pour la première fois, j'espère que tu finiras par comprendre l'intérêt du Jaeger Bomb. Ta bonne humeur contrecarre ma propension à râler.

### **A l'équipe d'urologie du CHU de Montpellier :**

Au Dr Maxime ROBERT : merci pour votre compagnonnage, je suis heureux de pouvoir continuer à progresser sous votre direction.

Au Dr Laurent CABANIOLS : je suis ravie de pouvoir prolonger mon apprentissage chirurgical à tes côtés, dans la bonne humeur et simplicité.

Au Dr Nazih AMADANE : derrière un premier abord un peu brut se cache un monstre de gentillesse, merci Naz !

Au Dr Thibault MUREZ : j'ai beaucoup appris auprès de toi, le signe scannographique de Murez restera toujours une aide à la prise en charge en urologie.

Au Dr Nicolas ABDO : Tu m'as vu évoluer tout au long de mon internat, cela n'aura pas suffi pour corriger certains tics de langage, merci pour ta disponibilité, les apéros bureau de fin de visite me manquent. Je suis heureux que tu puisses continuer à me guider en urologie

Aux chefs de clinique et assistants, anciens et actuels :

Au Dr Stéphane MARCHAL : merci pour ton excellente pédagogie chirurgicale, tes encouragements et ton humour fin.

Au Dr Peter DE BRUYN : Allo, ici De Debrrrrrruynnnnn à l'appareil, merci pour ta capacité à détendre l'atmosphère et ton flegme légendaire.

Au Dr Mohamed TRABELSSI : Merci pour ton aide au cours de l'internat.

Au Dr Bruno BONGRAND : Brubru, d'abord co-interne, chef puis ami, on peut toujours compter sur toi, aux escapes games comme dans la vie tu sauras toujours t'en sortir. Par pitié, arrête de me mettre des chansons dans la tête au bloc.

Au Dr Michael ZARKA : Michou, le king du suspendu, j'espère que la paternité te rendra plus sage (mais j'en doute).

Au Dr Barbara CEREDA : La reine du petit dej et du déguisement, je te remets la palme de la ralerie, tu la mérites.

Au Dr Damien PASQUIER : Merci pour ce dernier semestre, à bientôt en tant que co chef

Un merci aux anesths de l'équipe Jean Luc, Christian, Monique, Geneviève, Elisabeth, Julie et Jacques.

#### **A l'équipe de chirurgie vasculaire et thoracique du CHU de Montpellier :**

Au Pr MARTY ANE, Pr ALRIC et Pr CANAUD : un aperçu bref mais intense de la chirurgie vasculaire et thoracique, merci

Aux Dr HIRECHE et SOLOVEI : grâce à vous l'anatomie thoracique ne me parait plus aussi obscure

A WIWI et YOYOU : un super semestre à vos côtés, j'ai enfin retenu le mantra de l'interne de vasculaire : héparine et on verra.

#### **A l'équipe d'urologie de HEH / CHU de Lyon**

Au Pr BADET : merci pour ce semestre intéressant et marqué de nombreuses péripéties, je suis heureux de ne pas avoir été « tamponné » avant la fin du semestre

Au Pr COLOMBEL : merci pour avoir égayé les staffs matinaux de vos nombreuses anecdotes

AU Dr FASSI FERHI et Dr CODAS : merci pour vos enseignements sur l'énucléation laser

Au Dr ABID : Merci Nadia pour ton enthousiasme et ton engagement, j'ai beaucoup appris sur la prise en charge des lithiases grâce à toi, j'attends l'invitation au WE ski uro avec impatience.

AU Dr MATILLON, YE et OURFALI : la crème de la crème, on trouve de tout dans ce service, des chercheurs, des boursicoteurs et des organisateurs, vous êtes une super équipe.

Au Dr HOSTIOU : l'Homme sans qui cette thèse n'aurait pas eu lieu, le MVP de la biblio, le Jordan de la recherche, merci pour ta patience et tes conseils lors de la longue route qu'est l'écriture d'un article. J'aimerais devenir aussi rigoureux que toi dans la prise en charge des patients.

**A JULES** et à tous ceux qui y participent, merci de nous permettre ces moments de formation et de convivialité.

**A MES COMPAGNONS D'INTERNAT :**

A Momo, Carnic, Barbie, Bruno et Hilal merci pour votre soutien lors de mon premier semestre au CHU et des bafouillements en staff.

A Doudou, merci de m'avoir soutenu durant ce stage éprouvant physiquement et mentalement.

A Popo, Guillaume et Marie, un stage riche en terrasse et mauvaise voûte.

A Gui, Damien, Jean et encore Marie, la découverte de Lap et de la passion de Jeannot pour les Dahlias et brosses à dent usagés.

A Sab, Melik, mes premiers disciples, vous avez la fougue de la jeunesse, A Omar, Nisrine et Marie (encore elle !)

A Moka, Alex, Elo et Benoit, des survivants de la Mine de CTA.

A Anael, JP et Margot, le noyau dur, merci pour votre soutien et votre solidité malgré les déboires de Bernard Blanc.

A Gregos le hippie, Ahmed le roi des expressions, Margaux la râleuse, Lancelot le hooligan, Paulo le sage, Hubert le hipster et PV le rêveur merci pour cet interchu inoubliable.

A mes co internes du dernier semestre Benoit, Elo, Aliko et Anael, ce fut bref mais intense.

A Kassim, Delphine, Marine et Mathieu on ne s'est jamais croisé en stage mais vous voir en dehors a été un plaisir, merci aux autres membres du ZiziclubLR.

A nos secrétaires de Lapeyronie Véro, notre formidable Solange, Brigitte et Sylvie : toujours présentes, toujours souriantes.

A notre programmatrice Sophie, encore deux ans pour te harceler sur la programmation.

Aux infirmières et aides-soignants d'urologie de Lapeyronie : une équipe avec qui il est très agréable de travailler malgré ces temps difficiles, Camille, Sophie, Angélique, Christelle, Sylvie, Sylvie de nuit :), Diana, Lucie, Ameline et Gene... merci.

Aux IDE de consultation, Laurence, Marie-No et Maguelone les reines du cysto et de l'instillation.

Aux IBODE de Lapeyronie Annick, Véro, Sylvie, Nathalie, Stéphane, Nadège, Manon, Benjamin, Alex, Julien, Mireille, Pauline, Anna, Dorian et Cindy.

Aux IDE du pavillon V : Stéphane, Caro, Christine, Zoé.

Aux aides-soignants du bloc, Sylvain, Joel, Manon, Jérôme, Christian et tous les autres !

#### **A MES AMIS :**

Au gang de l'interrail, je ne sais toujours pas qui a le titre du champion galactique de billard mais je sais qui a celui de meilleur joueur d'échecs. On en a fait du chemin depuis la caverne :

A Théo de l'ombre, à toutes ces soirées où on a fini chez MPM, à toutes ces vacances que tu nous as si bien organisées, hâte de faire une escapade à Strasbourg !

A Aurel Lapince, merci de nous avoir permis de visiter la Guadeloupe où tu as pu montrer ton art de la pêche au gros et cette fois ci pas dans un bar.

A Hergib le condor/vautour, le maître du harem, you will always be legen..wait for it..DARY.

A Nicoke le roi du greed, rien que pour nos soirées lol je referais bien l'externat. Si tu peux venir, essaye de garder les yeux ouverts sur les photos. A bientôt pour un WE sur Paris avec Irina.

A Dibi/Bicêche, l'homme aux 50 cerveaux, le roi de la liste jamais remplie, j'attends toujours les royalties.

A la team Galien, la team de révision d'ECN la plus hétéroclite jamais vue. A la mémoire de la machine à snack et de la barre, grâce à vous je n'ai jamais eu faim lors des longues soirées de révision.

A Jonas, mon Mr propre préféré, va falloir progresser à MK et à Laurène. Pensée pour cette semaine au Japon qu'on n'aura jamais pu partager.

A Sacha et Margot, le couple de Hobbits le plus mignon que je connaisse, promis je vais travailler mon acroyoga.

A Yanis, le mec le plus enthousiaste que je connaisse, merci pour ta bonne humeur et ton feed constant.

A Alex, quand est ce qu'on se refait un WE mcdo /snickers glacé/troisgros ?

A Stac(k)of(f)e, je ne me souviens jamais de l'orthographe.

A Fonsec, on n'a jamais vu une raie aussi souvent.

A Arthur, l'archétype de l'anesthésiste, 3000 idées à la minute, 3 concrétisations à la journée, toujours disponible depuis ce jour où nous t'avons adopté dans la coloc (parce que tu avais la flemme de vider les poubelles dans la tienne). Merci d'être là.

A Bertos la crampe, ma cible préférée, merci de supporter mes taquineries incessantes, je sais que tu ne pourrais pas t'en passer. Tu as su reconnaître en moi un maître de l'équitation.

A Cha pour ta gentillesse légendaire et tes brunchs gargantuesques et à Zahir, j'espère que pour ma thèse tu ne t'es pas forcé à mettre une chemise. Vous avez intérêt à venir nous voir depuis Nîmes.

A Pierrot le roi de la tyrolienne, Marie la perpignanaise, Béa ma néphrologue préférée, merci d'avoir partagé une grande partie de mes soirées d'internat. Sabine la canaque, si tu reviens un jour, on sera heureux de te revoir.

A Margaux, on en aura eu du mal à organiser ces diners mais ça en vaut le coup.

Merci à Romain, Thomas V, Jimmy, Thomas B, pour ce semestre à Perpignan, les cours de Rock, mon hégémonie sur Mario Kart, les randos au Canigou et les repas inter colocs.

A Gérôme, ça fait longtemps qu'on se connaît et on a pu garder contact malgré la distance (c'est loin New-York). Je suis heureux de te compter parmi mes amis.

**A Louise**, merci pour ton soutien et ta présence à mes côtés, merci de me pousser à m'améliorer, il est difficile de mettre des mots pour définir tout ce que tu es pour moi, tant que tu seras là tout ira bien, je t'aime.



## Table des matières

INTRODUCTION .....	25
ARTICLE.....	35
1. Introduction.....	35
2. Materials and Methods .....	36
2.1. Study Population .....	36
2.2. Disease localization and HIFU treatment .....	36
2.3. Primary and Secondary Outcomes .....	37
2.4. Statistical Analysis .....	38
3. Results .....	39
3.1 Baseline characteristics .....	39
3.2 Primary outcome .....	39
3.3 Secondary outcomes.....	39
3.4 Complication rates and functional outcomes.....	40
4. Discussion.....	41
5. Conclusion .....	42
6. Annexes .....	43
7. References.....	51
DISCUSSION .....	54
CONCLUSION .....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	58
RESUME .....	64

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>Abréviation</b>	<b>Nom complet</b>
CaP	Cancer de prostate
EBRT	External beam radiation therapy
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
FT	Focal therapy
HIFU	High Intensed Focal ultrasons
IFR	Infield recurrence
OFR	Out of field recurrence
IIEF	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
IRE	Irreversible electroporation
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PGA	Partial gland ablation
RFS	Retreatment free survival
RP	Radical prostatectomy
RTFFS	Radical treatment failure free survival
TFFS	Treatment failure free survival
TURP	Transurethral resection of the prostate
WG	Whole gland

## INTRODUCTION

### *Epidémiologie du cancer de prostate :*

Le cancer de prostate est le deuxième cancer le plus fréquent diagnostiqué chez l'homme, représentant 15 % de tous les cancers diagnostiqués<sup>1</sup>. En France, le nombre de nouveaux cas en 2011 s'élevait à 53917, 8893 décès par cancer de la prostate sont ainsi survenus en 2011<sup>2</sup>, ce qui correspond au cinquième rang des décès par cancer tous sexes confondus et au troisième rang chez l'homme .

### *Traitement focal*

Les traitements radicaux que sont la prostatectomie, la radiothérapie (associée ou non à une hormonothérapie) et la curiethérapie sont les traitements validés des cancers de prostate au stade localisé<sup>1 2</sup>.

Cependant, ces traitements de l'ensemble de la glande prostatique peuvent induire des effets secondaires altérant la qualité de vie des patients.

En effet, malgré l'amélioration des techniques, la morbidité reste élevée : par exemple, après prostatectomie radicale, le taux d'incontinence urinaire peut atteindre 15 à 20 % et la dysfonction érectile 30 à 60 %<sup>3 4</sup>.

Le principe de la thérapie focale se fonde sur l'hypothèse qu'un seul foyer tumoral ou principal, appelé lésion d'index, stimule la croissance tumorale et le risque de métastases<sup>5</sup>.

En ciblant uniquement la lésion index et en préservant les tissus sains environnants, les thérapies focales ont comme objectif de réduire les effets secondaires sans compromettre les résultats oncologiques. Il existe plusieurs types de thérapies focales actuellement en cours d'évaluation, nous allons présenter les principales.

### *Photothérapie dynamique*

La photothérapie dynamique repose sur l'activation in situ d'un produit photosensibilisant par une lumière laser. Elle est réalisée sous contrôle échoguidé chez un patient sous anesthésie générale et curarisé afin d'éviter tout mouvement durant la procédure.

Après la mise en place d'une sonde à demeure, le patient est installé en position de la taille. La peau du périnée est désinfectée. Des cathéters permettant l'introduction de fibres laser sont positionnés par voie transpérinéale au niveau du parenchyme prostatique au travers d'une grille de curiethérapie, tout en respectant les données d'un préplanning réalisé à partir des données de l'IRM. Le positionnement des fibres est contrôlé en temps réel grâce à la réalisation d'une échographie transrectale. Une distance de sécurité de 5 mm doit être respectée entre chacune des fibres mais aussi entre les fibres et la capsule prostatique, l'urètre et le sphincter urinaire.

Dans les conditions optimales de traitement, chaque centimètre de fibre laser activée va induire un volume de nécrose tissulaire d'environ 0,8 à 1 cm<sup>3</sup>. Un capteur de lumière placé au niveau du rectum permet la réalisation d'un test de sécurité d'illumination de la paroi rectale avant le début de la procédure. Le patient est intégralement protégé de la lumière et seule la zone périnéale pourra rester exposée.

L'agent photosensibilisant WST-11(TookadSoluble®) est administré par voie intraveineuse lente à la seringue électrique pendant 10 mn à la posologie de 4mg/kg. Le photosensibilisant est ensuite activé par illumination continue du parenchyme prostatique au moyen de fibres laser à diode d'une longueur d'onde de 753 nm à la puissance de 150 mW/cm et avec une énergie de 200 J/cm<sup>2</sup>. La durée totale de l'illumination est de 22 mn et 15 s, correspondant au pic de concentration tissulaire du photosensibilisant.<sup>6</sup>

Azzouzi et al<sup>7</sup> ont réalisé la seule étude randomisée de traitement focal par photothérapie dynamique versus surveillance active dans un essai incluant 413 patients porteur d'un cancer de prostate de faible risque. A 24 mois de suivi, on observait dans le groupe photothérapie dynamique une meilleure survie sans progression (28,3 mois vs 14,1 mois, p<0.0001), un taux plus faible de progression (28% vs 58%, p<0.0001) ainsi qu'un taux moins important de traitement radical (6 % vs 29 %, p<0.0001). La progression était définie par l'apparition de 3 biopsies positives, l'apparition de Gleason 7, 1 biopsie positive sur plus de 5 mm, un PSA supérieur à 10 sur 3 prélèvements, apparition de métastases ou évolution en T3. Le taux significativement plus faible de traitement radical était confirmé après 4 ans de suivi (24 % vs 53 %, p<0.001)<sup>8</sup>.

Cependant, on retrouvait dans cette étude un taux de progression de 60 % dans le bras surveillance bien plus élevé que les autres séries de surveillance active<sup>9</sup>.

Il n'était en effet pas réalisé d'IRM multiparamétrique à l'inclusion ou lors du suivi et seulement 12 biopsies étaient réalisées.

### *Traitement focal par laser interstitiel*

Le principal avantage du laser interstitiel est sa compatibilité avec l'IRM, ce qui permet d'utiliser l'imagerie in vivo haute résolution pour suivre le bon déroulement de l'acte. Si la voie d'abord transrectale est possible, la voie transpérinéale est aujourd'hui préférée pour un meilleur contrôle du traitement. Ce type de procédure permet en théorie de réduire le risque de lésion au niveau de la paroi rectale, d'améliorer l'accès à l'apex et à la zone antérieure. Le patient, installé en décubitus dorsal, est placé sous sédation adaptée dans l'enceinte d'une IRM 1,5 ou 3 Tesla. Une sonde urinaire est mise en place et le périnée est décontaminé. Une grille de curiethérapie-IRM compatible est fixée à une antenne endorectale pour l'introduction des fibres. Il s'agit de fibres optiques dotées d'une pointe de diffusion de 1 cm comprenant un laser à diodes émettant à une longueur d'onde de 980 nm, et entouré d'un cathéter de refroidissement avec un faible circuit de solution saline stérile à température ambiante dont le diamètre est de 1,65 mm.

Une première série d'acquisition d'images IRM en séquence T2 est réalisée pour guider l'introduction des fibres. Une seconde série d'images est ensuite réalisée afin de s'assurer que les pointes des fibres sont positionnées à l'emplacement souhaité. Le laser est activé à un niveau de puissance insuffisant pour provoquer des lésions thermiques. Cette phase d'essai a pour objectif de vérifier l'impact de l'énergie au niveau des tissus et le bon fonctionnement de l'imagerie thermique. Après validation des différents paramètres, le traitement laser est initié. Une ablation simple dure généralement de 60 à 120 secondes avec un laser à un niveau de puissance de 6–25 W. Des séquences d'imagerie répétées sont pratiquées durant le traitement et pendant environ 30 à 60 secondes après la cessation de l'activité laser afin de confirmer visuellement le refroidissement de la prostate et un retour à la température de référence des tissus. La durée totale de l'intervention se fera en fonction du nombre de lésions à traiter et de leur volume. Le traitement peut nécessiter des ajustements de la position de fibres en peropératoire.<sup>6</sup>

Plusieurs études ont montrées la faisabilité et la sécurité de ce traitement focal<sup>10 11</sup>, mais elles présentaient des effectifs faibles et un suivi court.

Lepor et al<sup>12</sup> ont mené une étude sur 25 patients présentant un cancer de prostate localisé de risque faible et intermédiaire ayant un traitement focal par laser interstitiel. A 3 mois il n'existait pas de différence fonctionnelle avant et après le traitement et les biopsies de suivi ne montraient pas de cancer résiduel dans la zone traitée dans 96 % des cas. Egner et al<sup>10</sup> ont montré un taux de récurrence dans la zone traitée légèrement plus élevé à 11 % sur les biopsies à 12 mois.

### *Electroporation*

L'électroporation consiste en un passage de courant électrique dans la prostate entraînant la mort cellulaire sans chaleur par ouverture des pores membranaires, par voie transpérinéale sous contrôle échographique endorectal<sup>13</sup>.

Le traitement est réalisé chez un patient en position de la taille, sous anesthésie générale et forte curarisation musculaire afin de limiter l'impact des impulsions électriques délivrées lors du traitement.

L'IRE est administrée en utilisant le système Nanoknife™ (AngioDynamics®, Queensbury, NY, États-Unis). Ce système est composé d'un générateur de courant, d'électrodes-aiguilles de 16 gauge, ainsi que d'un appareil d'enregistrement électrocardiographique. Ce dernier permet une surveillance du rythme cardiaque en temps réel. Le générateur délivre un courant continu de faible énergie et haute intensité qui, appliqué aux tissus, sera à l'origine de la mort cellulaire par la formation de nanopores dans la membrane cellulaire avec un effet thermique limité. Un préplanning d'implantation des aiguilles est élaboré à partir des données de l'IRM multiparamétrique réalisée dans le cadre du bilan préthérapeutique. Selon la stratégie de traitement et les caractéristiques de la zone à détruire, un nombre d'aiguilles prédéfini est positionné par voie transpérinéale, sous contrôle échoguidé en périphérie de la zone cible. Leur nombre sera proportionnel au volume à traiter : généralement 2 à 3 aiguilles pour les petits volumes et de 4 à 6 pour les plus gros volumes.

Les aiguilles sont recouvertes d'une gaine protectrice et leur extrémité est rétractable. Il est donc possible de déployer l'extrémité des aiguilles selon les besoins afin d'ajuster la longueur

d'exposition au courant électrique. Cette longueur sera au maximum de 2 cm et la distance entre deux aiguilles ne devra pas dépasser 2 cm. Une fois les aiguilles mises en place de manière parallèle, la distance les séparant sera mesurée sur la vue axiale de l'échographie transrectale. Le dispositif est généralement réglé pour délivrer 90 impulsions avec une longueur d'impulsion de 70  $\mu$ sec. Les caractéristiques du traitement à délivrer sont automatiquement calculées par le système sur la base du nombre d'aiguilles mises en place, de la distance entre elles et de la longueur d'électrode active utilisée pour obtenir un champ électrique optimal compris entre 20 et 40 ampères.

Le traitement se déroule en 2 phases, une phase test de 10 impulsions électriques visant à vérifier précisément les caractéristiques des impulsions pour l'obtention d'un champ électrique adapté à la destruction tissulaire athermique et une phase de traitement à proprement parlé de 80 impulsions, délivrées après validation de la phase de test.

Plusieurs études<sup>14 15</sup> ont décrit des résultats fonctionnels et oncologiques pour le traitement de cancer de prostate par électroporation avec de bons résultats sur la continence et la fonction érectile (100 % et 90-95% respectivement). Blazevski et al<sup>16</sup> ont réalisé une étude prospective sur 123 patients présentant majoritairement des cancers de prostate de risque intermédiaire (91% d'intermédiaire et 9 % de faible risque), 83% des patients ont bénéficié de biopsies de contrôle, on observait à 12 mois une récurrence dans la zone traitée dans 9,8% des cas.

### *Cryothérapie*

Le traitement par cryothérapie est réalisé sous anesthésie générale ou rachianesthésie. Le patient est placé en position de la taille. Une sonde vésicale est mise en place.

Une sonde d'échographie biplan (7,5 MHz) est positionnée en endorectal. Les sondes de refroidissement creuses de 17 gauge (cryodes) sont positionnées dans la prostate par voie transpérinéale sous contrôle échographique au travers de la même grille que celle utilisée pour la curiethérapie.

Elles sont connectées à une bouteille de gaz argon par l'intermédiaire d'une console de commande. Un test de congélation est systématique effectué avant le positionnement des aiguilles pour vérifier l'absence de fuites de gaz.

Le nombre et la position des cryodes dépendent du volume prostatique à traiter après analyse de l'IRM et des biopsies.

Deux sondes thermiques sont utilisées pour contrôler l'une la température au plus près de la cible et l'autre dans l'épaisseur du fascia de Denonvilliers afin de s'assurer du maintien d'une température rectale supérieure à 0 °C. Une cystoscopie est réalisée pour s'assurer de l'absence de passage d'aiguille dans l'urètre et dans la vessie. Un cathéter de réchauffement urétral (43 °C), destiné à protéger l'urètre et le sphincter urinaire du froid est introduit dans la vessie.

L'intervention comprend en règle générale deux cycles de congélation à -40 °C de dix minutes chacun, séparés par des cycles de réchauffement passif et actif de 10 minutes.

Le cycle de congélation est débuté avec les cryodes les plus éloignées du rectum afin de pouvoir contrôler la progression du front de congélation. L'opérateur le suit en échographie et la décroissance de la température prostatique depuis la console. La durée globale de la procédure est de 60 à 80 minutes. La procédure est stoppée quant à la fin du deuxième cycle la prostate a retrouvé une échogénicité normale et homogène. Le réchauffeur est remplacé par une sonde vésicale simple courant ch 18 pour une durée de 24 à 48 h.<sup>6</sup>

Ward et Jones<sup>17</sup> ont étudié 1160 patients traités par cryoablation focale. Les résultats montraient 98,4% de patients continents et 58,1% ayant conservé leur fonction érectile. Parmi les patients chez qui une biopsie de suivi avait été réalisé (14%), 26% avaient une récurrence. Dans cette étude on retrouvait 75% de cancer de prostate de faible risque.

Shah et al<sup>18</sup> ont publié une étude où 122 patients ont été traité par cryoablation pour des cancers de prostate plus significatif (73% ISUP 2). La survie sans échec (traitement radical de rattrapage, traitement systémique, métastase ou décès spécifique) était de 90,5% à 3 ans.



## *Curiethérapie focale*

La curiethérapie consiste en l'implantation permanente de grains le plus souvent d'iode 125. Ces grains sont implantés dans la majorité des cas dans l'ensemble de la prostate. Pour réduire la toxicité liée à l'irradiation, il a été étudié l'implantation focale de grains sous contrôle IRM.

L'implantation est réalisée le plus souvent sous anesthésie générale afin d'éviter tout mouvement du patient et donc d'optimiser le positionnement des grains. Le patient est installé en décubitus dorsal en position de la taille.

L'implantation est réalisée sous contrôle échographique endorectal, avec des grains « libres » ou « liés », implantés de façon permanente. À l'heure actuelle, les techniques utilisées sont le plus souvent dites en « temps réel », c'est-à-dire tenant compte du positionnement réel de chaque grain, permettant ainsi d'obtenir, en fin d'implantation, une distribution optimale de la dose au niveau de la glande prostatique.

Plus récemment ont été mises à disposition des curiethérapeutes des techniques dites « à haut débit de dose » (« High dose rate » ou « HDR » des anglosaxons). Ces techniques délivrent l'irradiation en un temps beaucoup plus court (quelques minutes), en une ou quelques séances. Dans ces cas, une source à très haut débit de dose (d'iridium 192 ou de Cobalt 60) est introduite dans un vecteur qui peut être soit un tube plastique rigide, soit une aiguille métallique. En France, cette technique est surtout utilisée actuellement comme complément (« boost ») après certaines irradiations externes. Certaines équipes évaluent actuellement cette technique à haut débit comme traitement exclusif, mais les recommandations françaises récentes (Recorad 2016) ne considèrent pas, à ce jour, le haut débit comme un standard pour le traitement exclusif du cancer prostatique.

En pratique, une série d'aiguilles est implantée par voie transpérinéale, entre les bourses et l'anus. La première série d'aiguilles va couvrir « en couronne » la périphérie de la prostate. À l'aide de ces aiguilles, les grains radioactifs d'iode 125 sont alors implantés à l'aide d'un applicateur spécialement conçu pour cet usage. La distribution de dose obtenue avec cette première série de grains implantés en périphérie est calculée par le radiophysicien sur un

ordinateur directement connecté à la sonde d'échographie. À partir de cette distribution, le radiothérapeute et le physicien planifient le nombre et la position des grains supplémentaires à implanter à la base et à l'apex pour optimiser la dosimétrie. Une fois obtenue une distribution de dose satisfaisante, une seconde série d'aiguilles « internes » est implantée. Le nombre de grains implanté varie en général entre 50 et 100 selon le volume de la prostate, le type de traitement (global ou focal) et l'activité des sources.

En fin d'intervention, la qualité de la distribution de dose est exprimée en « V100 », pourcentage du volume prostatique recevant au moins la dose de référence (145 grays). Ce pourcentage se situe le plus souvent autour de 95 à 98 %. Il est également établi la « D90 », dose reçue par 90 % du volume prostatique : cette D90 est habituellement de l'ordre de 160 à 180 grays. Même si ces doses doivent être modulées et corrigées partiellement à la baisse du fait du faible débit de dose, elles sont biologiquement assez supérieures à celles qui peuvent être délivrées en irradiation externe (avec les techniques conformationnelles actuelles sophistiquées la dose ne dépasse pas, en règle générale, 80 à 82 grays).<sup>6</sup>

L'étude de King et al<sup>19</sup> évaluait les résultats d'une cohorte de 357 patients avec des cancers de prostate de risque très faible à intermédiaire avec un suivi médian de 8,6 ans. La survie sans récurrence biochimique à 10 ans était respectivement de 77, 51 et 28 % pour les très faibles risques, faibles risques et risques intermédiaires. Les patients à risque intermédiaire, présentant un risque de progression et de métastases plus important, avaient un risque de récurrence locale à 10 ans de 22,5 % et un risque d'évolution métastatique à 12 ans de 16 %. Ces résultats peu satisfaisants peuvent s'expliquer par l'utilisation d'une IRM peu performante à 0,5 Tesla et de la faible proportion de patients (<20%) pour lesquels 12 biopsies pré traitement avaient été réalisées aboutissant probablement à une mauvaise sélection.

#### *Ultrasons focalisés de haute intensité :*

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) utilise des ondes ultra-sonores focalisées sur la prostate par un transducteur introduit par voie endorectale (Figure 1). L'objectif de l'HIFU est de détruire les tissus par une augmentation de température supérieure à 65°C. La lésion obtenue est une nécrose de coagulation avec des effets de cavitation et de diffusion thermique réduits<sup>13</sup>.

L'HIFU se réalise au bloc opératoire sous anesthésie générale ou rachianesthésie avec un patient positionnée en décubitus latéral droit.

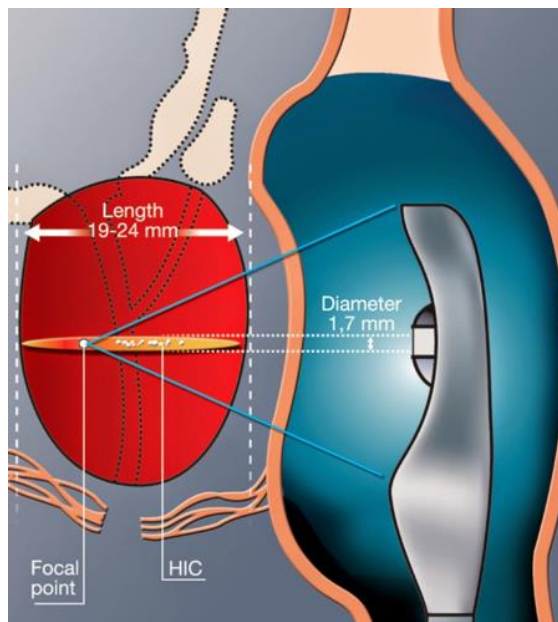


Figure 1 : Lésion induite par ultrason focalisé de haute intensité

Dans le cadre d'un forfait « innovation », l'Association française d'urologie (AFU) proposent l'HIFU en traitement de première intention chez les patients âgés de plus de 70 ans avec un cancer de prostate localisé (T1-2 NxM0), de risque faible ou intermédiaire<sup>2</sup> avec un taux de PSA < 15 ng/mL, un score ISUP  $\leq 2$  et au maximum 4 sextants envahis sur 6 (Etude HIFI).

L'avantage de l'HIFU est de pouvoir réaliser sous contrôle échographique direct un traitement partiel de la prostate.

Guillaumier et al<sup>20</sup> ont publié une étude multicentrique prospective incluant 625 patients avec un suivi de 5 ans. Une des critiques majeures des séries de traitement focal repose sur l'inclusion, dans les premières études, de patients de faible risque pour lesquels la surveillance active serait désormais le traitement de référence. Dans cette étude 85 % des patients présentaient un cancer de prostate de risque intermédiaire ou de haut risque. Le critère de jugement principal était la survie sans échec, définie comme la survie sans traitement rattrapage local ou systémique, sans métastases et sans décès lié au cancer de prostate. Les résultats ont montré respectivement une survie sans échec de 99 %, 92 % et 88 % à 1, 3 et 5

ans. Le taux de patients continents était proche de 100 % à 1 an. La fonction érectile n'était pas analysée dans cette étude. Dans la revue de la littérature de Valerio<sup>21</sup> la conservation de la fonction érectile était évaluée à 88,6% <sup>22</sup>.

L'étude de Stabile et al <sup>23</sup> regroupait rétrospectivement 1032 patients traités par HIFU focal, 20% présentait de l'ISUP 1, 63 % de l'ISUP 2, 15% de l'ISUP 3 et 2 % de l'ISUP 4. Le suivi médian était de 3 ans, seulement 41% des patients ont réalisé une biopsie de contrôle. Les résultats montraient une survie sans nouveau traitement évaluée à 85%, 59% et 46% respectivement à 2, 5 et 8 ans. L'absence de progression sur les biopsies (défini comme l'absence d'ISUP 2 ou plus) était évaluée à 84%, 64% et 54% à 2, 5 et 8 ans.

Tourinho-Barbosa et al <sup>24</sup> évaluait les résultats d'une cohorte rétrospective de 309 patients ayant bénéficié d'une thérapie focale (190 HIFU focaux et 119 cryothérapies), les patients présentaient majoritairement un cancer de prostate de faible risque (72% de ISUP 1, 27% de ISUP 2). Le suivi médian était de 45 mois, le critère de jugement principal était la survie sans échec (échec défini par tout traitement de rattrapage focal ou systémique, dans la zone traitée ou non, une biopsie de contrôle retrouvant un score de Gleason supérieur à 6, une évolution métastatique ou un décès lié au cancer de prostate), 92% des patients ont pu bénéficier de biopsies de réévaluation. A 1, 3 et 5 ans, le taux de survie sans échec était de 95%, 67% et 54%, et le taux de survie sans traitement radical était de 99%, 79% et 67%, respectivement.

## ARTICLE

### 1. Introduction

Whole-gland treatments such as external beam radiotherapy (EBRT) and radical prostatectomy (RP) represent the gold standard for the definitive management of localized prostate cancer (PCa)<sup>1</sup>. However, since treatment of the entire prostate gland results in damage to surrounding tissue such as urinary sphincter, neurovascular bundle, bowel, and bladder, both treatment modalities are associated with considerable side effects on sexual, urinary and bowel functions<sup>2</sup>. Partial gland ablation (PGA) therapies, including image targeted focal therapy (FT) can be defined as treatment of specific areas of the prostate to minimize treatment-related morbidity provided that the same oncological efficacy is maintained<sup>3,4</sup>. Given the lack of robust comparative data on medium to long-term oncological outcomes for PGA/FT against curative interventions (i.e. RP or EBRT), significant uncertainties remain in regard to PGA/FT as a proven alternative to radical therapy. Large PGA/FT studies have been published with midterm outcomes without standardized nomenclature and surveillance methodologies<sup>4</sup>. Controlled trials with longer follow-up are still required, given the long natural history of localized PCa<sup>5-7</sup>. For patients with low-risk cancer, active surveillance is recommended<sup>8</sup> and the main risk for these men is over-treatment. However, on active surveillance, cumulative incidence of progression is >33% at 10 years<sup>9</sup>. PGA/FT should be an option to reduce the need of radical therapy in case of low-risk disease.

The present study provides mid-term oncologic outcomes following FT/PGA for PCa management in a large cohort primarily treated with high-intensity focused ultrasound (HIFU) and attempts to identify the clinical factors associated with FT/PGA failure.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Population

A single institution (Edouard Herriot hospital, University hospital in Lyon, France), consecutively maintained database of men who received PGA/FT using HIFU from November 2009 to September 2016 was retrospectively analyzed. PGA/FT was performed as an alternative treatment of PCa following a multidisciplinary meeting and after informing patients about its advantages and disadvantages. All patients provided written informed consent. The study complies with the “reference methodology” adopted by the French Data Protection Authority. Patients did not object to the use of their clinical data for research purposes. The institutional review board approved the study and it was registered by clinicaltrials.gov.

The patients with low or intermediate risk PCa (PSA <20 ng/ml, ISUP 2 or less and clinical stage T2b or less) who received PGA/FT using HIFU were included. Patients who were previously treated with radiotherapy, androgen deprivation therapy (ADT) or other treatment were excluded.

### 2.2. Disease localization and HIFU treatment

All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) including T2-weighted, diffusion weighted, and dynamic contrast-enhanced imaging at 1.5T or 3T performed by an experienced radiologist. No endorectal coil was used. Transrectal ultrasound-guided biopsies (TRUS-GB) include random ( $\geq 12$  cores) and targeted on any mpMRI target (at least two cores per target) with mpMRI-transrectal ultrasound fusion or cognitive registration<sup>10</sup>.

Three surgeons experienced in HIFU performed the procedures. Patients were treated with the Ablatherm® device until March 2013 and then with the Focal-One® device [EDAP TMS S.A., Vaulx-en-Velin, France].

According to the mpMRI and biopsy report, patients underwent either a FT or a PGA (hemi-ablation or quadrant ablation)<sup>4</sup>. In one clinical study with patients presenting an index lesion in one lobe with one contralateral lesion, a multifocal treatment was performed. A margin of 9 mm was adopted around a visible mpMRI-based tumour<sup>11</sup>.

PGA/FT HIFU was performed with a 4-mm safety prostate tissue margin (untreated zone) at the apex in order to optimize sphincter preservation (Ablatherm only).

Contrast enhanced ultrasound with sulfur hexafluoride (Sonovue®) was performed at the end of the procedure to control the extent of the treated area allowing treatment completion (FocalOne only).

Transurethral resection of the prostate (TURP) or holmium laser enucleation of the prostate were performed to either reduce the prostate volume (for those with a prostate > 50 cc) or for those with pretreatment obstructive symptoms. These treatments were performed either >2 months prior to HIFU or combined with the HIFU procedure under the same anesthesia.

Patients were seen at 3 mo, 6 mo, 12 mo, and every 6-12 mo with PSA testing at all visits. Follow-up mpMRI with subsequent random biopsies and targeted biopsies to any suspicious lesion at MRI were scheduled 6–12 mo after treatment. Later mpMRI eventually followed by repeat biopsies were requested according to baseline risk and PSA kinetics. Repeat PGA/FT vs a radical procedure was offered when in-field or out-of-field recurrent disease was detected on biopsy<sup>4</sup> (choice based on tumor characteristics and patient acceptance).

### 2.3. Primary and Secondary Outcomes

The study primary outcome was the disease-free survival (DFS) defined as:

- any additional further treatment: local (FT/PGA for in-field or out-of-field recurrences or radical prostatectomy or external beam radiotherapy or whole gland HIFU)
- systemic salvage treatment
- positive biopsy revealing PCa with an ISUP grade  $\geq 2$
- PCa metastasis
- PCa specific death.

The other oncologic outcomes assessed were:

- treatment failure-free survival (TFFS) defined as local (FT/PGA for out-of-field recurrence or radical prostatectomy or external beam radiotherapy or whole gland HIFU) or systemic salvage treatment, a positive biopsy revealing PCa with an ISUP grade  $\geq 2$ , PCa metastasis or PCa specific death

- radical treatment-free survival (RTFS) defined as local (radical prostatectomy or external beam radiotherapy or whole gland HIFU) or systemic salvage treatment, a positive biopsy revealing PCa with an ISUP grade  $\geq 2$ , PCa metastasis or PCa specific death.

Complications were classified according to the Clavien-Dindo classification (grades III–V).

Urinary function was evaluated using the International Prostate Symptom Score (IPSS).

Incontinence was defined by the need of pads. Erectile dysfunction was defined as a five-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) score of  $<17$ <sup>12</sup>. Health-related quality of life was measured using the third version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Questionnaires were recorded before and at 12 months after FT/PGA.

#### 2.4. Statistical Analysis

Relative and absolute frequencies were used to describe qualitative characteristics, mean with SD and median with IQR were used for quantitative characteristics. Oncological outcomes were estimated using the Kaplan–Meier method with a 95%CI. Patients were censored at the last information before May 1st 2020. The analysis of the oncologic outcomes was stratified by treatment modality (FT/hemiablation) and pre-HIFU biopsy ISUP grade. Log-rank test analysis for categorical data and Cox regression analysis for multivariate data were performed on covariates potentially related to oncologic outcomes to identify potential predictors.

Perioperative variables included biopsy ISUP grade, preoperative PSA, prostate volume, PSA density, the number of positive cores, maximum cancer core length and percentage on a biopsy, total cancer core length on the pre-HIFU biopsies, index lesion size. Nadir PSA, the percentage of PSA reduction (%PSA reduction)<sup>13</sup> and time to nadir PSA were also included as postoperative variables. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were conducted using the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) software, version 24 (SPSS Inc., IBM Corp., Armonk, NY, USA).



### 3. Results

#### 3.1 Baseline characteristics

A total of 146 patients were included in the study. Descriptive characteristics and treatment characteristics of the patients treated with focal HIFU for localized prostate cancer are reported in Table 1, 2 and 3, respectively. The median follow-up was 60 months. The median (IQR) age was 67.1 years (62.3–71.7) and median (IQR) PSA at inclusion was 6.9 (4.9–9) ng/mL. Most of the patient had an intermediate-risk PCa (53.4%); 37% had ISUP 2 and 8.9% ISUP 3. Patients underwent either hemi-ablation (53.4%), focal (43.8%) or multifocal (2.1%) treatment. PSA, control biopsy and retreatment are reported in Table 4, 5 and 6, respectively. Overall, 121 patients underwent post-HIFU biopsy (82.9%). IFR (In field recurrence) was found in 42 patients (28.8%) including in 22 of 79 (27.8%) with pre-FT biopsy findings of ISUP 1 and 20 of 67 (29.9%) with ISUP 2/3 disease. OFR (out of field recurrence) was identified in 40 (27.4%), among them 21 had an IFR and an OFR (14.4%). Post HIFU biopsy found ISUP 1, 2, 3 and 4 in 37 (25.3%), 8 (6.6%), 3 (2.5%) and 3 (2.5%) cases respectively. Forty patients underwent a 2<sup>nd</sup> series of biopsy, an upgrading of ISUP was observed in 13 patients with an upgrade of negative biopsy or ISUP 1 towards ISUP 2, 3 and 5 in 8, 4 and 1 cases respectively.

#### 3.2 Primary outcome

The DFS at 3, 5 and 7 years was 78.1%, 69.2% and 58.9% respectively (Fig 1). At the end of the follow-up, 13 patients underwent a repeat PGA/FT : 6 for an IFR (among them 5 had no cancer after and one had a radical prostatectomy) and 7 for an OFR (among them 6 had no cancer after and one had an EBRT); 4 patients had a whole gland HIFU (among them 3 had no cancer after and one had an EBRT), 11 a radical prostatectomy, 13 an EBRT of which 3 associated with an androgen deprivation therapy and 1 received an androgen deprivation therapy alone. Three patients had a positive biopsy with ISUP  $\geq$  2 and were not treated at the end of the study. There was no difference in DFS between ISUP 1 and ISUP  $\geq$  2 ( $p=0.47$ ) and between low-risk and intermediate-risk PCa ( $p=0.42$ ).

#### 3.3 Secondary outcomes

The TFFS at 3, 5 and 7 years was 79.4%, 70.6% and 60.4% respectively (Fig 1). The RTFS at 3,5 and 7 years was 82.2%, 73.4% and 63.2%, respectively (Fig 2). There was no difference in TFFS and RTFS between ISUP 1 and ISUP  $\geq$  2 ( $p=0.52$  and  $p=0.31$ , respectively) and between low-risk

and intermediate-risk PCa ( $p=0.42$  and  $p=0.41$ , respectively). The median PSA reduction after HIFU was 74% and the median time to PSA nadir was 6.1 months. The 5 years metastasis free survival was 99.3% (3 patients (2.1%) developed metastases, amongst them, one had negative mpMRI and biopsies after FT/PGA); no PCa specific deaths occurred, one patient died of a pleural sarcoma and one of traumatic accident.

The role of age, pre-HIFU ISUP, pre-HIFU PSA, apex localization on pre-HIFU biopsy, PSA density, the treated volume, the number of positive biopsy pre-HIFU, the maximum cancer core length, the percentage maximum of cancer on pre-HIFU biopsy, and the percentage of PSA reduction were assessed by multivariate analysis. PSA density, percentage of PSA reduction and number of positive biopsies before FT/PGA were significant relation in DFS ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$  and  $p=0.046$ , respectively).

### 3.4 Complication rates and functional outcomes

The complications are presented Table 7. A total of 12 patients (8.2 %) presented in acute urinary retention. Two patients (1.4%) suffered hematuria requiring bladder catheterization with temporary irrigation and one (0.7%) requiring an endoscopic clot evacuation. Eight patients (5.5%) had urethral stenosis and 3 (2%) underwent an endoscopic procedure.

Continence status was evaluated in 45 patients, of those patients 43 remained free of pads à 12 months (95.6%). Evaluation of lower urinary symptoms (IPSS), general quality of life (EORTC QLQ-C30 score) and erectile function (IIEF-5 score) were completed at baseline and 12 months after FT/PGA for 46, 44 and 42 patients, respectively. Before FT/PGA to 12 months after FT/PGAS-HIFU, the means of the IIEF-5, IPSS and EORTC QLQ-C28 scores varied by -1, -2.8, and +1.3 points, respectively. Before FT/PGA, 27 patients had IIEF-5 scores of  $\geq 17$ , which were maintained in 22 (81.5%) at 12 months.

#### 4. Discussion

FT/PGA with HIFU indicates that this treatment is a tool in the management of prostate cancer, allowing good oncological outcomes with few side effects. In our study, the DFS and the RTFS at 7 years were 58.9% and 63.2% respectively.

The study population had a significant number of low-risk patients with 54.1% of ISUP 1. This is explained by the fact that active surveillance in the management of low-risk patients wasn't a gold standard during the inclusion of the patients.

The main strength of our study is the important rate of control biopsies, there were performed in 82.9% of patients. The studies of Guillaumier et al <sup>14</sup> and Stabile et al <sup>15</sup> showed respectively 35.5% and 41% of control biopsies. An International Multidisciplinary Consensus<sup>16</sup> of 2020 advises MRI at 6 months, 12 months and annually, systematic biopsies at 1 year and a PSA every 6 months. More biopsies will only be performed if there is a clinical or imaging suspicion. The need of subsequent biopsies after the initial evaluation one year after FT/PGA should follow a risk-adapted approach depending on initial risk and PSA kinetics is also justified by the results of our study, in fact 13 patients had a second series of biopsies showing an appearance of ISUP  $\geq 2$  while the first series showed negative biopsies or an ISUP 1.

There is little evidence on the predictive factors of PSA in focal therapy follow-up. In our study the percentage of PSA reduction post HIFU appears to be a significant factor of treatment failure. These results are consistent with the study of Stabile et al <sup>17</sup> which showed, in a retrospective multi-center cohort study of 703 patients, a reduction of PSA greater than 90% was associated with a probability of additional treatment within 5 years of 20%. On the contrary, for a PSA reduction of <10%, the probability of receiving additional treatment within 5 years was approximately 70%.

A wide definition of failure was used in our study, including all salvage treatments (focal or radical), and all recurrences (in-field or out-field), as in the study of Tourinho-Barbosa et al <sup>18</sup>. In their series the rate of patients who underwent post-FT/PGA biopsy was 92%, in our series 82.9% of the patients had post-FT/PGA biopsy. The DFS in their study was 54% at 5 years which seems to be lower than our DFS (69.2%). Furthermore, 72% of their patients had a PCa ISUP 1 while our patients had a PCa ISUP 1 in 54.1% of cases. The DFS were not different between the ISUP 1 and ISUP  $\geq 2$  groups, like in the study of Stabile et al <sup>15</sup>.

Thirteen focal HIFU were carried out as a salvage treatment, including 6 for in-field recurrence and 7 out-field, 2 were finally retreated, one by PR and the other by ERBT.

In addition, 11 patients received RP as salvage therapy, there were 2 patients classified R1 on pathology analysis. These figures are consistent with data in the literature, Marconi et al <sup>19</sup> showed similar results to first-line RP in 82 patients treated with PR post FT on continence (83% at 1 year), intraoperative data, complications and surgical margins (13%). Only erectile function appeared to be more impaired. Similar results were found with a higher risk of biochemical recurrence in the catch-up prostatectomy group (HR 4.8, 95% CI 1.67-13.76, p = 0.004) <sup>20</sup>.

The functional results of this study are partials, they could only be conducted on a small part of the population, 43 patients and over a short duration of 1 year. They showed an improvement in voiding quality with a median IPSS score improvement of 3.5 points, an unimpaired quality of life with a stable EORTC score and preserved erectile function with a stable IIEF 5 score. Finally, 95.6% of patients remained continent at 1 month without using protection. Adverse events were limited to the occurrence of four grade IIIb adverse events in the Clavien Dindo classification corresponding to endoscopic clot evacuation for clotting hematuria and three internal urethrotomies for stenosis. These partial results are nevertheless consistent with the literature review of Valerio et al <sup>21</sup>, which included 37 studies for 3230 patients included who received focal therapy. The occurrence of serious adverse events was evaluated between 0 and 10.6%; the continence without protection or leakage between 83.3 and 100%; and maintenance of satisfactory erectile function between 81.5 and 100%.

The study has the following limitations. It was a study based on retrospective data rather than a prospective study with mandatory biopsy follow-up. As our institution is a referral center, some patients are followed up locally, which results in a proportion of missing data that may have affected the results presented. Validated data from the functional questionnaires were not available for all patients due to our reliance on patient feedback.

## 5. Conclusion

In conclusion, treatment with focal HIFU shows convincing results with acceptable medium-term survival and oncologic outcomes, associated with a low rate of side effect.

In case of recurrence, HIFU can be repeated and does not cut the bridges for radical treatment with good oncological results.

## 6. Annexes

**Table 1 – Descriptive characteristics of patients undergoing primary focal high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer.**

Characteristics	Value n (%)
Patients initially included in a prospective clinical study, n (%)	
EudraCT 2009-A00664-53; HIFU/AFU/08.06: Hémi-HIFU	34 (23.3)
HIFU/F/12.07	10 (6.8)
Iditop-3	16 (11.0)
HIFU/F/10,08	1 (0.7)
Not included in a prospective clinical study	85 (58.2)
Mean age $\pm$ SD, yr (median) [Q1-Q3] n =	67.1 $\pm$ 6.4 (67.9) [62.3-71.7]
Mean PSA pre-FT $\pm$ SD, ng/mL (median) [Q1-Q3] (n=146)	6.9 $\pm$ 2.8 (6.5) [4.9-9.0]
No. ng/ml pre-FT PSA (%):	
Less than 10	125 (85.6)
10-20	21 (14.4)
Prostate volume	
Mean prostate volume $\pm$ SD, cc (median) [Q1-Q3] (n=142)	47.2 $\pm$ 21.6 (44.5) [32.0-60.0]
Missing (n=4)	
Mean PSA density pre-FT $\pm$ SD, ng/ml/ml (median) [Q1-Q3] (n=142)	0.17 $\pm$ 0.09 (0.14) [0.10-0.20]
Missing (n=4)	
No. PSA density $\leq$ 0.15 ng/mL/cc n (%)	78 (53.4)
No. PSA density $>$ 0.15 ng/mL/cc n (%)	66 (45.2)
Unknown n (%)	2 (1.4)
Pathological Gleason score (pGS) on biopsy, n (%) (n=146)	
IUSP 1, G 3+3=6	79 (54.1)
IUSP 2, G 3+4=7	54 (37.0)
IUSP 3, G 4+3=7	13 (8.9)
Unknown	0 (0)
Clinical stage, n (%) (n=146)	
T1c	126 (86.3)
T2a	20 (13.7)
Unknown	0 (0)
No. D'Amico Risk group n (%) (n=146)	
Low	68 (46.6)
Intermediate	78 (53.4)
High	0 (0)
Prias criteria n (%) (n=146)	
Yes	43 (29.5)
No	103 (70.5)
No. CAPRA risk group n (%) (n=146)	
0-2	84 (57.5)
3-5	61 (41.8)
6 or greater	1 (0.7)
Unknown	0 (0)

**Table 2 – Pre HIFU evaluation**

Characteristics	Value n (%)
Mean number of biopsy cores $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=137)	15.3 $\pm$ 3.3 (15.0) [13.0-16.5]
Mean number of positive biopsy cores $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=146)	3.0 $\pm$ 1.7 (3.0) [2.0-4.0]
Mean cumul cancer cores length $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=139)	11.3 $\pm$ 10.2 (8.0) [4.0-15.0]
Mean cumul biopsy cores length $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=117)	192.5 $\pm$ 64.6 (182.0) [153.0-298.5]
Mean number of positive biopsy/total biopsy cores $\pm$ SD, (median) [Q1-Q3] (n=137)	0.2 $\pm$ 0.12 (0.17) [0.11-0.27]
Mean maximum cancer core length $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=138)	5.1 $\pm$ 3.1 (5) [3-7]
Mean percentage cancer core length $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=120)	0.43 $\pm$ 0.24 (0.4) [0.27-0.6]
Cancer side on biopsy n (%) (n=146)	
Right	69 (47.3)
Left	73 (50.0)
Bilateral	4 (2.7)
No. positive biopsy location n (%) (n=146)	
Apex	10 (6.8)
Median	25 (17.1)
Base	34 (23.3)
Apex + median (unilateral)	12 (8.2)
Median + base (unilateral)	34 (23.3)
Apex + base (unilateral)	4 (2.7)
Apex + median + base (unilateral)	18 (12.3)
Bilateral	4 (2.7)
Right unspecified (unilateral)	4 (2.7)
Left unspecified (unilateral)	1 (0.7)
MRI target side n (%) (n=146)	
Right	54 (37.0)
Left	47 (32.2)
Bilateral	31 (21.2)
Missing	14 (9.6)
No. mpMRI tumor location n (%) (n=146)	
No target	8 (5.5)
Apex	12 (8.2)
Median	23 (15.8)
Base	18 (12.3)
Apex + median (unilateral)	19 (13.0)
Median + base (unilateral)	21 (14.4)
Apex + base (unilateral)	3 (2.1)
Apex + median + base (unilateral)	10 (6.8)
Bilateral	31 (21.2)
Missing	1 (0.7)
Mean mpMRI target lesion size (larger diameter) $\pm$ SD, mm (median) [Q1-Q3] (n=141) Missing n= 5	11.3 $\pm$ 5.3 (11.0) [7.5-15.0]
MRI and Biopsy matching (n=146)	
No	19 (13.0)
Yes	118 (80.8)
No target	8 (5.5)
Missing	1 (0.7)
No. no target lesion on MRI (%)	8 (5.5)
No. target lesion on MRI $\leq$ 10 mm (%)	60 (41.1)
No. target lesion on MRI $>$ 10 mm (%)	72 (49.3)
No. missing data (%)	6 (4.1)
No. no target lesion on MRI with pathological Gleason score 6 on biopsy	8 (5.5)
No. no target lesion with pathological Gleason score 3+4=7 on biopsy	0
No. no target lesion on MRI with pathological Gleason score 4+3=7 on biopsy	0

**Table 3 – Characteristics HIFU procedure**

Characteristics	Value n(%)
HIFU device, n (%)	33 (22.6)
Ablatherm	113 (77.4)
Focal-One	
Treatment type, n (%)	
Focal	64 (43.8)
Hemiablation	78 (53.4)
Bifocal (bilateral lesion)	3 (2.1)
Missing	1 (0.7)
Treated lobe, n (%)	
Right	70 (47.9)
Left	73 (50.0)
Bilateral	3 (2.1)
Utilisation of contrast-enhanced ultrasound with Sonovue™	
Yes	106 (72.6)
No	32 (21.9)
Missing	8 (5.5)
Retreatment after contrast-enhanced ultrasound with Sonovue™ during the same session (n = 106)	
Yes	72 (67.9)
No	34 (31.1)
Unknown	0
Endoscopic-associated procedure and HIFU performed during a single session, n (%) (n=146)	
None	78 (53.4)
TURP	52 (35.6)
Cervico Prostatic Incision	12 (8.2)
Urethrotomy	1 (0.7)
Holmium Laser Enucleation of Prostate HoLEP	3 (2.1)
Endoscopic-associated procedure performed before HIFU, n (%)	11 (7.5)
Mean number of shots delivered during HIFU ± SD, (median) [Q1-Q3] Missing n=10	366.1 ± 182.4 (335.0) [261.0-438.25]
Mean volume treated during HIFU ± SD, cc (median) [Q1-Q3] Missing n= 8	17.1 ± 6.0 (16.4) [12.5-21.6]

**Table 4 – PSA and prostate biopsy after HIFU focal**

Characteristics	Value n (%)
Mean follow-up ± SD, ng/ml (median) [Q1-Q3] (n=146)	5.4 ± 1.8 (5) [4.2-6.4]
Mean post-FT nadir PSA ± SD, ng/ml (median) [Q1-Q3] (n=)	1.9 ± 1.7 (1.4) [0.8-2.5]
Mean percentage PSA reduction ± SD, (median) [Q1-Q3]	70 ± 21 (74) [60-88]
Percentage PSA reduction between 0% to 25%, n (%)	5 (3.4)
Percentage PSA reduction between 25% to 40%, n (%)	10 (6.8)
Percentage PSA reduction between 40% to 50%, n (%)	14 (9.6)
Percentage PSA reduction between 50% to 80%, n (%)	59 (40.4)
Percentage PSA reduction between 80% to 100%, n (%)	58(39.7)
Mean time to PSA nadir ± SD, months (median) [Q1-Q3]	9.2 ± 10.2 (6.1) [2.6-11.5]
No. months to nadir PSA (%):	
3 or Less	47 (32.2)
More than 3-6	22 (15.1)
More than 6-12	45 (30.8)
More than 12	32 (21.9)
No. post-FT biopsied pts n (%)	121 (82.9)
Number of post-FT biopsies:	
None	25 (17.1)
1	81 (55.5)
2	40 (27.4)
Mean time to first post-FT biopsy ± SD, months (median) [Q1-Q3] (n=121)	11.3 ± 9.3 (9.6) [6.2-12.8]
Mean time to second post-FT biopsy ± SD, months (median) [Q1-Q3] (n=40)	35.1 ± 21.9 (28.9) [16.9-47.7]
Mean time between first and second post-FT biopsy ± SD, months (median) [Q1-Q3] (n=40)	27 ± 20.7 (24.6) [11.5-38]
No. post-FT MRI n (%)	138 (94.5)
Number of post-FT biopsies MRI:	
None	8 (5.5)
1	87 (59.6)
2	51 (34.9)
Mean time to first post-FT mpMRI ± SD, months (median) [Q1-Q3] (n=138)	9.1 ± 7.7 (8) [5.2-12.1]
Mean time to second post-FT mpMRI ± SD, months (median) [Q1-Q3] (n=51)	29.7 ± 21.5 (24.1) [12.6-42.9]
Mean time between first and second post-FT mpMRI ± SD, months (median) [Q1-Q3] (n=51)	24.6 ± 19.6 (17.8) [11.5-35.4]
No. post-FT biopsy n(%) * (Denominator is number of biopsied patients n=121)	
Negative	70 (57.9)
ISUP 1	37 (25.3)
ISUP 2	8 (6.6)
ISUP 3	3 (2.5)
ISUP 4	3 (2.5)
ISUP 5	0
Mean number of positive biopsy cores ± SD, mm (n=121)	1.1 ± 1.9
Mean maximum cancer core length ± SD, mm (n=118)	1.4 ± 2.5
Mean percentage cancer core length ± SD, mm (n=116)	0.1 ± 0.2



**Table 5 – Recurrence features after focal therapy**

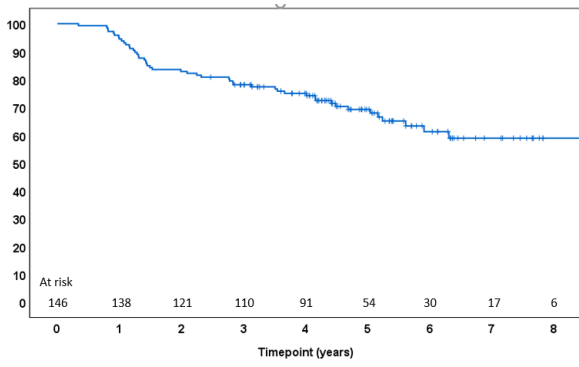
Characteristics	Value n(%)
Recurrence location on the first biopsy post FT (%):	
No biopsy	25 (17.1)
No recurrence	70 (47.9)
In-field alone	26 (11)
ISUP 1	13 (8.9)
≥ ISUP 2	3 (2.1)
Out-of-field alone	17 (11.7)
ISUP 1	14 (9.6)
≥ ISUP 2	3 (2.1)
In-field and out-of-field	18 (12.3)
ISUP 1	10 (6.8)
≥ ISUP 2	8 (5.5)
No. recurrence ISUP≥1 on the 2 <sup>nd</sup> biopsy with first biopsy negative (n=40)	12 (30)
No. positive biopsy location n (%) on the 2 <sup>nd</sup> biopsy with first biopsy negative (n=40)	
Apex	1 (2.5)
Median	4 (10)
Base	1 (2.5)
Apex + median (unilateral)	2 (5)
Median + base (unilateral)	2 (5)
Apex + base (unilateral)	0 (0)
Apex + median + base (unilateral)	1 (2.5)
Bilateral	1 (2.5)
Patients with a negative biopsy series or with ISUP 1 after a first series of negative biopsies or with ISUP 1 (n, %) (Denominator is number of first series of negative biopsies or with ISUP 1 n= 41)	28 (68.3)
Patients with a positive biopsy series (i.e. ISUP ≥2) after a first series of negative biopsies or with ISUP 1 (n, %) (n= 41)	13 (31.7)
ISUP of patients with a series of positive biopsies (i.e. ISUP ≥2) after a series of negative biopsies or with ISUP1 (n, %) (n= 41)	
ISUP 2	8 (19.5)
ISUP 3	4 (9.8)
ISUP 4	0 (0)
ISUP 5	1 (2.4)
During the 2 <sup>nd</sup> series of biopsies in patients with negative 1 <sup>st</sup> series of biopsies or with ISUP1 (n= 41)	
Homolateral lobe recurrence to lobe treated with ISUP ≥2 (n, %),	7 (17.1)
Controlateral lobe recurrence to the lobe treated with ISUP ≥2 (n, %)	3 (7.3)
Bilateral lobe recurrence to the lobe treated with ISUP ≥2 (n, %)	3 (7.3)

**Table 6 – Characteristics of salvage therapy after focal therapy**

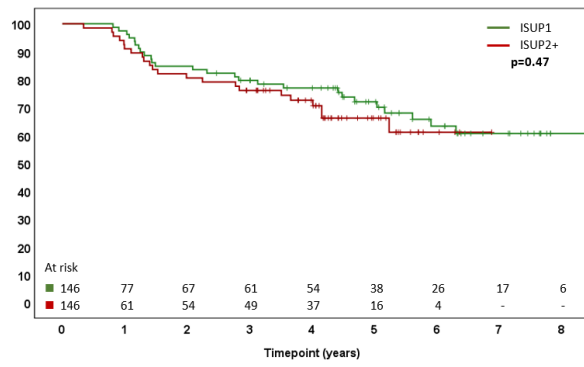
Characteristics	Value n(%)
First treatment after FT (n=146) n (%)	
In-field FT redo-HIFU	6 (4.1)
In-field FT redo-HIFU for ISUP-1	2 (1.4)
Patients with retreatment or presence of ISUP $\geq$ 2 after Infield redo HIFU	1 (0.7)
Out-of-field FT redo-HIFU	7 (4.8)
Out-of-field FT redo-HIFU for ISUP-1	5 (3.4)
Whole gland redo-HIFU	4 (2.7)
Whole gland redo-HIFU for ISUP-1	2 (1.4)
RP	11 (7.5)
RP for ISUP-1	3 (2)
ERBT	10 (6.8)
ERBT for ISUP-1	3 (2)
EBRT-ADT concomitant	3 (2)
ADT	1 (0.7)
ISUP 2 biopsy in nontreated patient	3 (2)
Mean time to retreatment (all salvage therapy) $\pm$ SD, ng/ml (median) [Q1-Q3]	2.4 $\pm$ 1.6 (1.5) [1.2-3.5]
Mean time to radical treatment (RP, RT, ADT or metastasis) $\pm$ SD, ng/ml (median) [Q1-Q3]	2.8 $\pm$ 1.7 (2.3) [1.3-4.4]
Mean time to whole-gland treatment (whole gland HIFU, ERBT, PR, ADT or metastasis) $\pm$ SD, ng/ml (median) [Q1-Q3]	2.5 $\pm$ 1.6 (1.7) [1.2-3.7]

**Table 7– Clavien-Dindo classification of post-HIFU complications.**

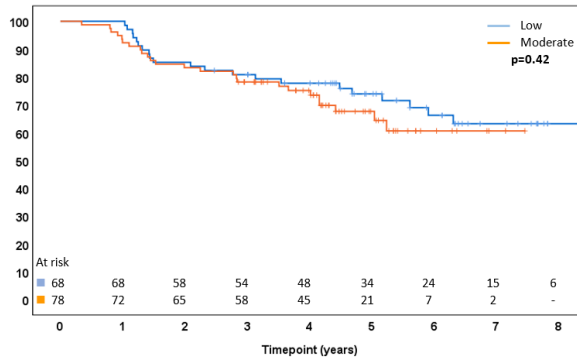
Clavien Dindo grade	Complication / Treatment	Value n (%)
II	Acute urinary retention / Bladder catheterization	12 (8.2)
	Urinary tract infection / Antibiotics	6 (4.1)
	Hematuria / Bladder catheterization with irrigation	2 (1.4)
IIIa	Urethral stenosis / Dilatation	5 (3.4)
IIIb	Hematuria / Endoscopic clot evacuation	1 (0.7)
	Urethral stenosis / Endoscopic procedure	3 (2.1)



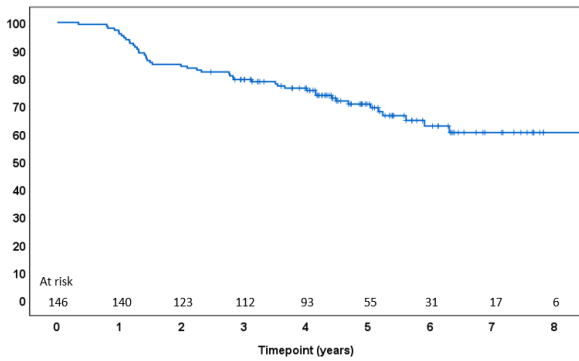
A. DFS overall



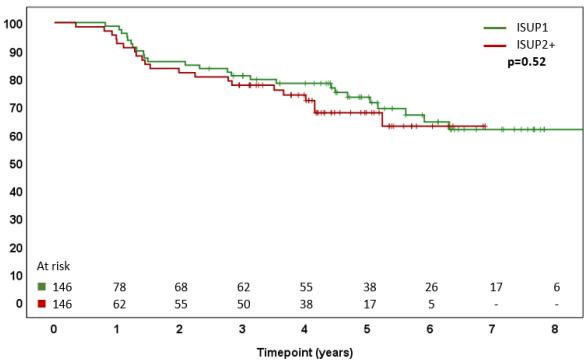
B. DFS ISUP 1/ISUP 2+



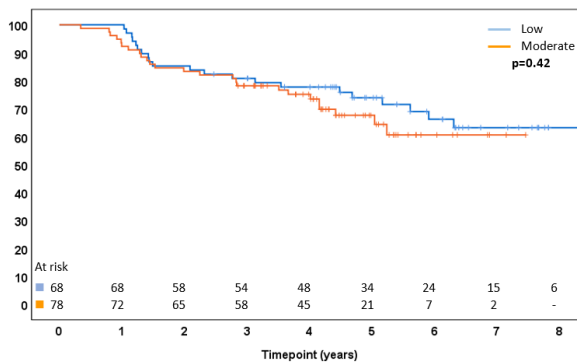
C. DFS D'Amico Low / Moderate



D. TFFS overall

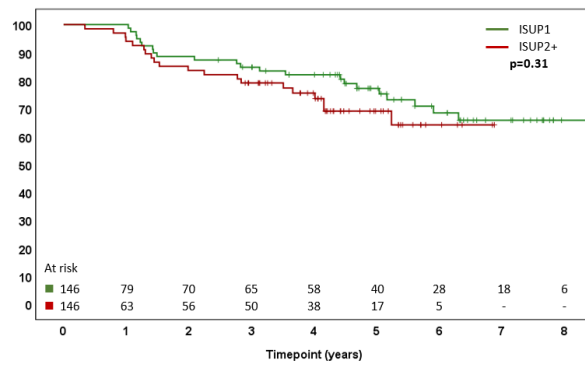
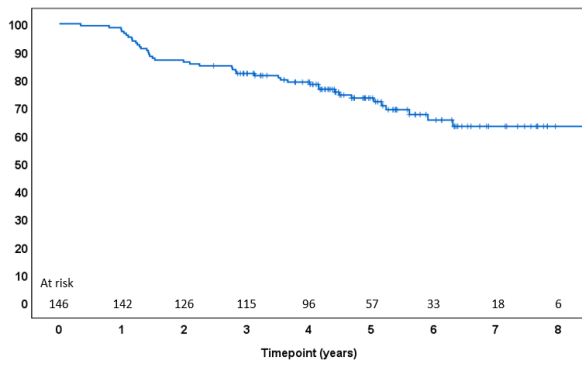


E. TFFS ISUP 1/ISUP 2+



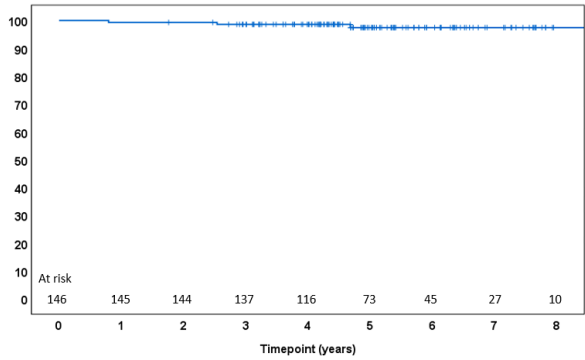
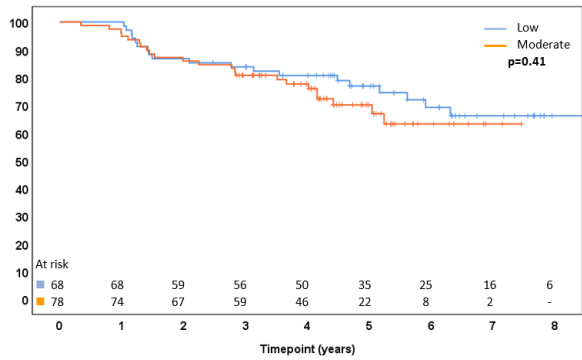
F. TFFS D'Amico Low / Moderate

**Fig 1 -Disease free survival for (A) the entire group, (B) by ISUP, (C) by D'Amico risk group and Treatment free failure for (D) the entire group, (E) by ISUP, (F) by D'Amico risk group**



A. RTFS overall

B. RTFS ISUP 1/ISUP 2+



C. RTFS D'Amico Low / Moderate

D. Metastasis free survival

**Fig 2 – Radical treatment free survival for (A) the entire group, (B) by ISUP, (C) by D'Amico risk group and metastasis free survival (D)**

## 7. References

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2017; **71**: 618–629.
2. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; **375**: 1425–1437.
3. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, et al: Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur. Urol.* 2018; **74**: 84–91.
4. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, et al: Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur. Urol.* 2020.
5. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, et al: Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019.
6. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al: A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2018; **74**: 422–429.
7. Tourinho-Barbosa RR, Sanchez-Salas R, Claros OR, et al: Focal Therapy for Localized Prostate Cancer with Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryoablation: A Single Institution Experience. *J. Urol.* 2020; **203**: 320–330.
8. Briganti A, Fossati N, Catto JWF, et al: Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur. Urol.* 2018; **74**: 357–368.
9. Van Hemelrijck M, Ji X, Helleman J, et al: Reasons for Discontinuing Active Surveillance: Assessment of 21 Centres in 12 Countries in the Movember GAP3 Consortium. *Eur. Urol.* 2019; **75**: 523–531.
10. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, et al: Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus

Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? *Eur. Urol.* 2017; **71**: 517–531.

11. Le Nobin J, Orczyk C, Deng F-M, et al: Prostate tumour volumes: evaluation of the agreement between magnetic resonance imaging and histology using novel co-registration software. *BJU Int.* 2014; **114**: E105–E112.
12. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 1999; **11**: 319–326.
13. Stabile A, Orczyk C, Giganti F, et al: The Role of Percentage of Prostate-specific Antigen Reduction After Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound for Primary Localised Prostate Cancer. Results from a Large Multi-institutional Series. *Eur. Urol.* 2020.
14. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al: A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2018; **74**: 422–429.
15. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, et al: Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019; **124**: 431–440.
16. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, et al: Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur. Urol.* 2020. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820303584>, accessed June 24, 2020.
17. Stabile A, Orczyk C, Giganti F, et al: The Role of Percentage of Prostate-specific Antigen Reduction After Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound for Primary Localised Prostate Cancer. Results from a Large Multi-institutional Series. *Eur. Urol.* 2020.
18. Tourinho-Barbosa RR, Sanchez-Salas R, Claros OR, et al: Focal Therapy for Localized Prostate Cancer with Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryoablation: A Single Institution Experience. *J. Urol.* 2020; **203**: 320–330.

19. Marconi L, Stonier T, Tourinho-Barbosa R, et al: Robot-assisted Radical Prostatectomy After Focal Therapy: Oncological, Functional Outcomes and Predictors of Recurrence. *Eur. Urol.* 2019; **76**: 27–30.
20. Nunes-Silva I, Barret E, Srougi V, et al: Effect of Prior Focal Therapy on Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes of Salvage Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 2017; **198**: 1069–1076.
21. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al: New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur. Urol.* 2017; **71**: 17–34.

## DISCUSSION

Ce travail présente les résultats oncologiques de l'HIFU focal en première intention à moyen terme.

Notre étude montre qu'après un HIFU focal, la DFS était de 61% à 6 ans. La survie sans métastases était de 99.3% et la survie spécifique au cancer était de 100% à 6 ans.

La population de l'étude présentait un nombre important de cancer de faible risque de D'Amico avec 54.1 % d'ISUP 1, cette part s'explique par le fait que la surveillance active en début d'inclusion n'était pas un gold standard dans la prise en charge des patients de faible risque.

Dans notre étude, il a été observé un DFS de 61% à 6 ans avec un taux de biopsies de contrôle réalisées chez 82.9% des patients, bien supérieur à celui des études de Guillaumier et al<sup>1</sup> et Stabile et al<sup>2</sup> avec respectivement 35.5% et 41 % de biopsies de contrôle. Les recommandations de l'EAU<sup>3</sup> de 2020 préconisent une IRM à 6 mois ainsi que des biopsies et IRM systématiques à 1 an. Une IRM sera réalisée chaque année pendant 5 ans après le traitement et sera accompagnée d'un dosage de PSA tous les 6 mois. Des biopsies ne seront ensuite réalisées qu'en cas de suspicion clinique ou à l'imagerie. La nécessité d'un suivi régulier en post thérapie focale se justifie également par les résultats de notre étude : en effet on observait 13 patients ayant eu une seconde série de biopsies présentant une apparition d'ISUP  $\geq 2$  alors que la première série montrait des biopsies négatives ou un ISUP 1.

Il n'existe que peu de preuves sur les facteurs prédictifs du PSA en suivi de thérapie focale, dans notre étude la réduction du PSA post HIFU apparaît comme un facteur significatif d'échec de traitement.

Ces résultats concordent avec l'étude de Stabile et al<sup>4</sup> qui montrait sur une cohorte multicentrique rétrospective de 703 patients que pour une réduction du pourcentage de PSA supérieure à 90 %, la probabilité d'un traitement supplémentaire dans les 5 ans était de 20 %. À l'inverse, pour une réduction du PSA de <10 %, la probabilité de recevoir un traitement supplémentaire dans les 5 ans était d'environ 70 %.

Il a été utilisé dans cette étude une définition large de l'échec, incluant tous les traitements de sauvetage, qu'ils soient focales ou radicales et avec des récives in field ou out field, on



retrouvait des résultats similaires à l'étude de Tourinho-Barbosa et al <sup>5</sup> avec un critère de jugement équivalent et un RFS à 5 ans de 54%.

Les résultats étaient non significativement différents entre les groupes ISUP 1 et ISUP≥2 avec un p à 0.47, le manque de puissance de l'étude est probablement responsable de ce manque de significativité. L'étude de Stabile et al <sup>2</sup> présentait la même absence de significativité malgré un effectif de 1032 patients. En éliminant les patients en récurrence considéré en surtraitement ; récurrence ISUP 1 traité par traitement radical type PR, EBRT ou HIFU total, on observait un écartement dans les courbes de RTFS avec un p à 0.1. Ces patients auraient probablement bénéficié d'une surveillance active.

Il a été réalisé 13 HIFU focaux en traitement de rattrapage dont 6 pour une récurrence infield et 7 outfield, 2 ont finalement été retraités dont un par PR et un par ERBT. Marra et al <sup>6</sup> ont reporté dans une revue de la littérature les résultats sur les traitements de rattrapage par HIFU avec une récurrence biochimique allant de 41.7 à 48.2%. Les résultats fonctionnels mettaient en évidence un changement moyen de l'IPSS de +1,4 à 1 an (p = 0,03) et de +1,2 à 2 ans (p = 0,003) après le deuxième traitement focal HIFU. Le changement moyen du score IIEF après le second traitement focal HIFU était de -0,2 à 1an (p = 0,60) et de -0,5 à 2ans (p = 0,10), avec 17,8 % et 6,2 % d'hommes présentant un nouveau dysfonctionnement érectile. Le taux d'utilisation de protections était de 1,8 % à 1 an et de 2,6 % à 2 ans <sup>7</sup>.

Onze patients ont été traités par une PR en traitement de rattrapage : il existait 2 patients classés R1 sur l'analyse anatomopathologique. Ces chiffres sont compatibles avec les données de la littérature, Marconi et al <sup>8</sup> montrait sur 82 patients traités par PR en rattrapage d'une FT des résultats similaires à une PR de première intention sur la continence (83% à 1 an), les données per opératoires, les complications et les marges chirurgicales (13%) ; seule la fonction érectile paraissait plus altérée. Des résultats similaires étaient retrouvés avec néanmoins un risque de récurrence biochimique plus important dans le groupe prostatectomie de rattrapage (HR 4.8, 95% CI 1.67–13.76, p = 0.004) <sup>9</sup>.

Les résultats fonctionnels de cette étude sont partiels, ils n'ont pu être menés que sur une partie faible de la population, 43 patients et sur une durée courte de 1 an. Ils montraient une amélioration de la qualité mictionnelle avec une amélioration médiane du score IPSS de 3.5 points, une qualité de vie non altérée avec un score EORTC stable et une fonction érectile préservée avec un score IIEF 5 stable. Enfin 95.6% des patients restaient continent à 1 mois

sans utilisation de protections. Les effets indésirables se limitaient à la survenue de 4 évènements indésirables de grade IIIb dans la classification de Clavien-Dindo correspondant à un décaillotage endoscopique pour hématurie caillotante et trois urétrotomies internes pour sténose. Ces résultats partiels sont néanmoins cohérents avec la revue de la littérature de Valerio et al<sup>10</sup> regroupant 37 études pour 3230 patients inclus ayant bénéficiés d'une thérapie focale, la survenue d'effets indésirables sérieux était évalué entre 0 et 10.6%, la continence sans port de protection ou fuite entre 83.3 et 100% et le maintien d'une fonction érectile satisfaisante entre 81.5 et 100%.

L'étude présente les limites suivantes : tout d'abord, il s'agissait d'une étude basée sur des données rétrospectives plutôt qu'une étude prospective avec suivi obligatoire de biopsie. Notre institution étant un centre de référence, certains patients sont suivis hors site, ce qui entraîne une proportion de données manquantes qui pourraient avoir affecté les résultats présentés. Les données validées des questionnaires fonctionnels n'étaient pas disponibles pour tous les patients en raison de notre dépendance à l'égard du retour des questionnaires par les patients.

Il existe actuellement 18 études sur l'HIFU focal enregistrés sur clinicaltrials.gov en Europe. Les modalités de surveillance sont étudiées, une étude propose une surveillance basé sur le nadir PSA post FT avec un seuil PSA supérieur à 1ng/mL du nadir devant déclencher la réalisation d'une IRM et de biopsies à 12 mois puis un seuil de 1.5 ng/mL au-dessus du nadir à partir de 24 mois avec un seuil de sensibilité de 100% et une valeur prédictive négative de 96.1%<sup>11</sup>. Ces résultats en faveur d'une utilisation plus importante du nadir PSA et de la réduction du PSA post FT sont retrouvés dans plusieurs études<sup>4 5</sup>.

La discussion sur la nécessité de réaliser des biopsies systématiques à 1 an va également être analysée par une étude de phase 2, multicentrique, prospective et française évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement HIFU focalisé chez des patients atteints d'un cancer de la prostate de risque intermédiaire localisé à un seul lobe. Les patients inclus dans l'étude FOCAL seront des patients de 50 à 80 ans présentant un CaP de risque intermédiaire présentant une seule lésion (2 sextants maximum), une évaluation systématique sera réalisée à 12 mois par IRM et biopsies, le critère de jugement principal sera le pourcentage de biopsies négatives dans la zone traitée à 12 mois.

Devant les questions se posant sur les recommandations actuelles sur la surveillance active, une étude de phase 3, multicentrique, randomisée et française évaluant l'efficacité et la

tolérance du traitement HIFU focalisé en comparaison à la surveillance active chez des patients atteints d'un cancer de la prostate significatif de risque évolutif faible (hors critère PRIAS ou SURACAP). L'étude HIFUSA regroupe des patients présentant un CaP de faible risque non éligible à une surveillance active selon les critères PRIAS ou SURACAP. Le critère de jugement principal sera la survenue d'un traitement radical et l'objectif est de montrer que le traitement par HIFU focal permet de réduire le recours à un traitement radical à 48 mois chez des patients atteints d'un cancer de la prostate significatifs de faible risque évolutif par rapport à la surveillance active. Les résultats de l'étude de Azzouzi et al <sup>12</sup> sur la photothérapie dynamique rejoignent cette hypothèse puisqu'il existait un taux moins important de traitement radical (6 % vs 29 %,  $p < 0.0001$ ) dans le bras FT, on notait tout de même un taux de progression de 60 % dans le bras surveillance active bien plus élevé que les autres séries de surveillance active. La revue de littérature de Van Hemelrijck et al <sup>13</sup> montraient une sortie de surveillance active chez 46.3% des patients à 5 ans.

L'étude CHRONOS est une étude de phase 3, multicentrique, et randomisée qui va comparer des patients présentant un CaP de risque faible intermédiaire dans 2 cohortes différentes. La première cohorte CHRONOS A sera composée de 1190 patients qui seront randomisées dans 2 groupes : un groupe de traitement radical par PR, ERBT ou curiethérapie et un groupe de traitement focal par HIFU ou cryothérapie. La deuxième cohorte CHRONOS B sera composée de 1260 patients répartis dans 3 groupes égaux de manière aléatoire : un traitement focal seul, un traitement focal associé à un traitement oral par finasteride et un traitement focal associé à un traitement oral par bicalutamide. En effet les traitements combinés aux traitements focaux n'ont pas encore été étudié dans la littérature.

## CONCLUSION

Le traitement par HIFU focal montre des résultats probants avec une survie et des résultats oncologiques à moyen terme acceptables, associé à une faible probabilité de complications sur la continence. Le traitement HIFU peut être répété en cas de récurrence et n'empêche pas la réalisation des traitement radicaux si nécessaire

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur. Urol.* 2017; **71**: 618–629.
2. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, et al: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. *Prog. En Urol.* 2018; **28**: R81–R132.
3. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al: Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur. Urol.* 2012; **62**: 405–417.
4. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, et al: Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur. Urol.* 2015; **68**: 216–225.
5. Ahmed HU: The Index Lesion and the Origin of Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; **361**: 1704–1706.
6. Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, et al: Traitements ablatifs pour cancer de prostate : modalités de prise en charge. *Prog. En Urol.* 2017; **27**: 909–925.
7. Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, et al: Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017; **18**: 181–191.
8. Gill IS, Azzouzi A-R, Emberton M, et al: Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular-Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: Extended Follow-up and Analyses of Effectiveness. *J. Urol.* 2018; **200**: 786–793.
9. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al: Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; **33**: 272–277.
10. Eggener Scott E., Yousuf Ambereen, Watson Sydeaka, et al: Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *J. Urol.* 2016; **196**: 1670–1675.

11. Natarajan Shyam, Raman Steven, Priester Alan M., et al: Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Phase I Clinical Trial. *J. Urol.* 2016; **196**: 68–75.
12. Lepor H, Llukani E, Sperling D, et al: Complications, Recovery, and Early Functional Outcomes and Oncologic Control Following In-bore Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2015; **68**: 924–926.
13. Koch G, Cazzato RL, Caudrelier J, et al: [Image-guided tumor ablation]. *Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol.* 2017; **27**: 853–864.
14. Ting F, Tran M, Böhm M, et al: Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; **19**: 46–52.
15. van den Bos W, de Bruin DM, Jurhill RR, et al: The correlation between the electrode configuration and histopathology of irreversible electroporation ablations in prostate cancer patients. *World J. Urol.* 2016; **34**: 657–664.
16. Blazeviski A, Scheltema MJ, Yuen B, et al: Oncological and Quality-of-life Outcomes Following Focal Irreversible Electroporation as Primary Treatment for Localised Prostate Cancer: A Biopsy-monitored Prospective Cohort. *Eur. Urol. Oncol.* 2020; **3**: 283–290.
17. Ward JF and Jones JS: Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int.* 2012; **109**: 1648–1654.
18. Shah TT, Peters M, Eldred-Evans D, et al: Early-Medium-Term Outcomes of Primary Focal Cryotherapy to Treat Nonmetastatic Clinically Significant Prostate Cancer from a Prospective Multicentre Registry. *Eur. Urol.* 2019; **76**: 98–105.
19. King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, et al: Long-term outcomes of partial prostate treatment with magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for patients with favorable-risk prostate cancer. *Cancer* 2018; **124**: 3528–3535.
20. Guillaumier S, Peters M, Arya M, et al: A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur. Urol.* 2018; **74**: 422–429.
21. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al: New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur. Urol.* 2017; **71**: 17–34.

22. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, et al: Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiablation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J. Urol.* 2018; **199**: 983–989.
23. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, et al: Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019; **124**: 431–440.
24. Tourinho-Barbosa RR, Sanchez-Salas R, Claros OR, et al: Focal Therapy for Localized Prostate Cancer with Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryoablation: A Single Institution Experience. *J. Urol.* 2020; **203**: 320–330.
25. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, et al: Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019; **124**: 431–440.
26. Lebastchi AH, George AK, Polascik TJ, et al: Standardized Nomenclature and Surveillance Methodologies After Focal Therapy and Partial Gland Ablation for Localized Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Consensus. *Eur. Urol.* 2020. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820303584>, accessed June 24, 2020.
27. Stabile A, Orczyk C, Giganti F, et al: The Role of Percentage of Prostate-specific Antigen Reduction After Focal Therapy Using High-intensity Focused Ultrasound for Primary Localised Prostate Cancer. Results from a Large Multi-institutional Series. *Eur. Urol.* 2020.
28. Marra G, Valerio M, Emberton M, et al: Salvage Local Treatments After Focal Therapy for Prostate Cancer. *Eur. Urol. Oncol.* 2019; **2**: 526–538.
29. Lovegrove CE, Peters M, Guillaumier S, et al: Evaluation of functional outcomes after a second focal high-intensity focused ultrasonography (HIFU) procedure in men with primary localized, non-metastatic prostate cancer: results from the HIFU Evaluation and Assessment of Treatment (HEAT) registry. *BJU Int.* 2020; **125**: 853–860.
30. Marconi L, Stonier T, Tourinho-Barbosa R, et al: Robot-assisted Radical Prostatectomy After Focal Therapy: Oncological, Functional Outcomes and Predictors of Recurrence. *Eur. Urol.* 2019; **76**: 27–30.

31. Nunes-Silva I, Barret E, Srougi V, et al: Effect of Prior Focal Therapy on Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes of Salvage Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J. Urol.* 2017; **198**: 1069–1076.
32. Huber Philipp M., Afzal Naveed, Arya Mani, et al: Prostate Specific Antigen Criteria to Diagnose Failure of Cancer Control following Focal Therapy of Nonmetastatic Prostate Cancer Using High Intensity Focused Ultrasound. *J. Urol.* 2020; **203**: 734–742.
33. Van Hemelrijck M, Ji X, Helleman J, et al: Reasons for Discontinuing Active Surveillance: Assessment of 21 Centres in 12 Countries in the Movember GAP3 Consortium. *Eur. Urol.* 2019; **75**: 523–531.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque





## RESUME

### Introduction :

La prostatectomie radicale et la radiothérapie externe sont les traitements de référence du cancer de prostate (PCa) localisé. Ces traitements radicaux s'accompagnent d'effets secondaires notamment sur la continence et la sexualité. Le traitement focal a pour objectif de traiter une zone spécifique de la prostate tout en préservant les tissus environnants de manière à diminuer les effets secondaires. Bien que ces thérapies focales soient de plus en plus utilisées, il existe un manque de données sur les résultats oncologiques à moyen et long terme.

### Objectif :

Rapporter les résultats oncologiques à moyen terme chez des patients présentant un cancer de prostate localisé traité par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) en première intention.

### Matériels et Méthodes :

Etude rétrospective des patients traités par HIFU focal pour un cancer de prostate localisé entre Novembre 2009 et Septembre 2016 à l'hôpital Edouard Herriot, CHU de Lyon. Les patients inclus présentaient un cancer de prostate localisé de risque faible ou intermédiaire (PSA <20 ng/ml, score ISUP  $\leq$  3, stade  $\leq$  T2b). Le critère de jugement principal était la survie sans retraitement (SSR), définie par l'absence de retraitement local (HIFU focal pour les récidives dans le champ ou hors champ HIFU initial ou prostatectomie radicale ou radiothérapie externe ou HIFU total) ou d'introduction de traitement systémique, ou d'apparition d'une biopsie positive révélant un PCa ISUP grade  $\geq$  2 chez les patients non traités, ou de survenue d'une métastase de PCa ou de décès spécifique du PCa.

### Résultats :

Le nombre de patients inclus était de 146, avec 68 patients de risque faible, 78 patients de risque intermédiaire, 79 patients ISUP 1 et 67 patients ISUP  $\geq$  2. La médiane de suivi était de 60 mois. La proportion de patients ayant reçu au moins une série de biopsie post-HIFU était de 82,9%. A 4 et 6 ans la SSR était de respectivement 75,0% et 61,2%. La survie sans traitement radical à 4 et 6 ans était de 79,1% et de 65,5%. En analyse multivariée, la densité du PSA et le pourcentage de baisse du PSA post-HIFU était des facteurs prédictifs de SSR ( $p=0.01$  et  $p=0.01$  respectivement).

### Conclusion :

Cette étude montre que le traitement par HIFU focal peut permettre un contrôle carcinologique satisfaisant à moyen terme chez les patients à risque faible et à risque intermédiaire.

### MOTS-CLEFS :

Cancer de prostate localisé, Ultrasons focalisés, Thérapies focales, Biopsies de contrôle