



HAL
open science

Résultats oncologiques et fonctionnels du traitement focal du cancer de la prostate localisé de risque faible et intermédiaire par HIFU : étude rétrospective bicentrique internationale

Candice Debard, Eugénie, Léontine

► To cite this version:

Candice Debard, Eugénie, Léontine. Résultats oncologiques et fonctionnels du traitement focal du cancer de la prostate localisé de risque faible et intermédiaire par HIFU : étude rétrospective bicentrique internationale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03376556

HAL Id: dumas-03376556

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03376556>

Submitted on 13 Oct 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n° 3122

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par DEBARD Candice, Eugénie, Léontine

Née le 30 octobre 1992 à Cognac

Le 30 septembre 2021

**Résultats oncologiques et fonctionnels du traitement focal du cancer de la
prostate localisé de risque faible et intermédiaire par HIFU : étude
rétrospective bicentrique internationale.**

Sous la direction de : Pr BLADOU Franck

Membres du jury :

Pr ROBERT Grégoire
Dr PASTICIER Gilles
Pr GRENIER Nicolas
Pr BERNHARD Jean-Christophe
Dr HAASER Thibaud
Pr BLADOU Franck

Président
Rapporteur
Examinateur
Examinateur
Examinateur
Directeur

Remerciements.

Merci tout d'abord aux membres du jury d'avoir accepté mon invitation, et de me permettre de réaliser aujourd'hui ce grand pas vers la fin de l'internat.

Pr Robert, Pr Bladou, Pr Bernhard, merci pour votre enseignement et vos conseils au cours de ces 5 dernières années. J'ai encore beaucoup de choses à apprendre de vous, et je suis ravie de poursuivre ma formation à vos côtés pour les 2 ans à venir.

Pr Grenier, Dr Haaser, merci de m'avoir acceptée dans vos services le temps de quelques mois et de m'avoir enseigné les bases de la radiothérapie et de la radiologie, en urologie. Nous serons forcément amenés à retravailler ensemble à l'avenir.

Dr Pasticier, merci d'avoir également accepté d'être mon rapporteur. J'avais peu travaillé avec vous lors de mon premier semestre, mais j'ai souvenir de quelqu'un de très pédagogue, et il était évident que vous deviez participer à cette thèse sur l'HIFU, qui est l'un de vos sujets de prédilection.

Merci également

Aux Dr Capon, Dr Alezra, Dr Estrade, Dr Bensadoun et Pr Ferrière; j'ai également beaucoup appris auprès de vous durant mon internat, et pour certains, ceci va encore durer pour 2 années encore.

A Peggy, pour ta bonne humeur, et l'aide que tu nous apportes dans le service.

A toute l'équipe du service d'urologie : infirmières, aides-soignantes, secrétaires, personnel du bloc.

Aux sympathiques urologues de Dax : Dr Bourgade, Dr Saintyves, Dr Darracq et de Bayonne : Dr Douard, Dr Mascle, Dr Comat, Dr Lammertyn, avec qui j'ai eu la chance de partager un semestre.

A l'équipe parisienne : Pr Sebe, Dr Colau, Dr Audouin, Dr Mouton, Dr Dominique, Dr Dupond-Athénor, qui m'ont très gentiment accueillie pour mon stage interCHU.

Au service de gynécologie du Pr Hocke, au service de chirurgie vasculaire et digestive du Dr Alessandrin, et au service de chirurgie pédiatrique du Pr Dobremez.

A ma famille,

Tout d'abord à mes parents, qui depuis notre plus jeune âge, à mon frère et moi, ont toujours été derrière nous, à soutenir nos projets, que ce soit dans le domaine professionnel ou dans le sport, sans nous mettre la pression pour autant. Vous savez trouver les mots justes pour rassurer dans les moments de doute, pour stimuler avant les périodes d'examen. Vous avez toujours été là quand c'était nécessaire, et je sais que je pourrai compter sur vous à tout moment, et vous savez évidemment que vous pourrez également toujours compter sur moi. Merci de m'avoir permis d'en arriver là aujourd'hui, car sans la rigueur que vous m'avez enseignée, sans votre soutien pour pouvoir venir étudier sur Bordeaux, rien de tout ça n'aurait été possible. Ne vous inquiétez pas, même après tout ça, j'aurai toujours besoin de vous. Je vous aime, et j'espère que vous êtes fiers de moi aujourd'hui.

A Guillaume, le petit frère, toi qui te retrouves dans la même situation que moi il y a 5 ans à devoir choisir ta spécialité. C'est un petit signe du destin, nous qui étions en colocation au moment de ta PACES et de mon ECN... Au moment où j'écris ces lignes, rien n'est encore décidé, mais je suis sûre que tu feras le bon choix! Je suis tellement fière de toi, tu as comme toujours fait preuve d'une motivation sans faille, tu ne lâches jamais rien, et ça a payé. On a toujours été comme cul et chemise, et c'est pas fini, le meilleur reste à venir. Je t'aime petit frère.

A mes grands-parents, qui voulaient tellement assister à cette thèse. Mamie, tu étais à fond derrière moi dès la première année, tu m'avais même bichonnée et amenée tous les jours aux examens de PACES, certes avec quasiment une heure d'avance, comme à ton habitude, mais au moins nous n'étions pas en retard! Je n'oublie pas également Sylvette et Dany, qui n'étaient jamais très loin.

A mon cousin, parti beaucoup trop tôt. Et à ma Marraine, qui a su rester forte après avoir vécu la pire des épreuves. Merci d'être là pour partager ce moment avec moi aujourd'hui.

A Maxime, toi qui es entré dans ma vie depuis deux ans maintenant, pour ne plus jamais en sortir. Tu étais la seule chose qu'il me manquait. Depuis notre rencontre, tout est plus simple, la fin de l'internat a été beaucoup plus facile à supporter car je savais que je te retrouvais en rentrant, tu es une vraie force pour moi car tu m'apprends chaque jour à

m'affirmer et à prendre un peu plus confiance en moi. J'espère que tu continueras à me supporter lorsque je serai en stress avec le début du clinicat, et à ne pas entendre le téléphone d'astreinte la nuit! J'ai hâte qu'on emménage dans notre petite maison, et qu'on réalise encore plein de belles choses tous les deux. Je t'aime.

A mes amis,

A "la Tribu", ce super groupe de Meufs qui s'est constitué dès le début des années médecine, et qui s'étoffe d'année en année avec les +1, qui deviennent des maris, puis qui font même des bébés! Il n'y a pas à dire, les études de médecine, ça crée des liens, et puis des liens bien serrés, de ceux qui sont destinés à durer toute la vie. Quelle chance, et quel honneur d'avoir évolué auprès de vous toutes durant ces dix dernières années (et oui, déjà..). On a bravé ça ensemble, on a réussi à rester en contact malgré les internats à Nice, à Poitiers, en Martinique, à la Réunion, à travers des soirées au Chivito, des vacances au soleil, des week-ends au ski, puis des crémaillères, des EVJF, des mariages, des "baby shower". Y a plus qu'à poursuivre sur cette voie pour les dix prochaines années, au moins! Et promis je continuerai à râler de temps en temps, juste pour vous faire plaisir :)

A la team uro, les cointernes, les CCA, auprès de qui j'ai sauté dans le bain de l'urologie, découvert les nuits d'astreintes endiablées du CHU, réalisé mes premiers pas de chirurgien. On a la chance de toujours avoir eu une bonne ambiance entre nous, et ce n'est pas négligeable dans un internat comme le nôtre.

A Laura, ma future co-chef, je suis persuadée qu'on va former une team d'enfer à la rentrée, et sache que tu pourras compter sur moi pour nos premières cœlios, nos premières astreintes, mais également pour aller déstresser autour d'un verre.

A Clément M., Clément A. et Maxime, les futurs co-chefs également, et vous avez intérêt à être galants! Content de partager une partie du post-internat avec vous.

A Kleinus et Grégoire, avec qui j'ai en plus eu l'honneur de partager ma coloc à Bayonne, et confinés en plus, vous m'aurez bien fait rire à coup de gros "Nerf", de séances d'abdos devant la télé au rythme de Dalida, d'atelier de coiffure et de thé à la menthe.. Merci les gars de m'avoir fait passer un confinement un peu funky. Kleinus le statisticien, merci pour ton aide précieuse dans la rédaction de cette thèse. Et Grégoire, je compte sur toi pour les poses de néphrostomies à partir de novembre!

A ma petite Gaëlle, je promets de te chouchouter quand tu seras mon interne.

A Vincent, Adeline, Samuel, Jean, Nam, JP, Mélanie, Hélène, Laure, Thibault, merci pour vos conseils, votre patience, votre gentillesse. J'en profite pour vous souhaiter plein de bonnes choses pour la suite.

Aux interCHUs Léna, Flora, Charles, dont j'ai gardé un très bon souvenir, et que j'espère recroiser par la suite.

A Paulus, Marinou, Julien, Beber, les tout premiers colocs, avec qui on avait réussi à survivre au semestre d'hiver à Dax, à gros coups de Gin Tonic, accompagnés du sapin de Noël et du "père Noël qui twerke" qu'on aura gardés jusqu'en avril.

A Kellenou, Charline, Maïa, Marie, la coloc 100% féminine. On aura passé pas mal de soirées à tester tous les cocktails de la carte du Mojo, vécu les férias de Dax, assisté à l'éclosion d'un nouveau couple... Et merci à Jérémy qui nous préparait régulièrement de bons petits plats.

A la team gygy, Margaux, Tiffany, Marlène, Audrey (notre urologue le temps d'un semestre), pour la bonne humeur, ce mémorable semi-marathon, les goûters à l'ambulatorio,...

A la team pédiatrie, Pierre, re-Paulus, Benjamin, Hugo, la mère Pujos, Clémence, Thomas, Audrey, avec qui on avait passé un super semestre. Il faisait beau, il faisait chaud, on buvait des litres de café en terrasse au relais H, on avait des jolis teints halés, on faisait la danse de la pluie avant les week-ends de garde, on mangeait des super cookies. Bon on travaillait aussi hein, merci pour ces belles découvertes que sont les doigts porte, les palettes, les réductions-plâtre, un vrai plaisir ces urgences pédiatriques.

A mes co-internes d'un trimestre, Marine, Estelle, Marie, Virginie, Pierre, puis Vincent, Stanislas, Samy, Charlotte, et Océane, merci de m'avoir accueillie parmi vous, et de m'avoir permis de vivre la vie de radiothérapeute et de radiologue l'espace de 3 mois. Malgré vos enseignements, je compte quand même bien vous solliciter si besoin pour les deux années à venir! Thomas, Eva et Nicolas, vous êtes des chefs géniaux.

A mes rencontres parisiennes, Tom, Mikaël, Federica, Benjamine, Amytis, Laetitia, Quentin, Inès, grâce à qui mon interCHU confiné à Paris a finalement été plutôt sympathique. A défaut d'avoir pu tester tous les bars de la capitale, j'aurais testé tous les kebabs de la rue

d'Avron, et ça, ça n'a pas de prix (et servis dans une poche, svp). A charge de revanche j'espère.

A toute l'équipe du bloc de Dax, et plus particulièrement à Corinne, Mireille, Patrice, Hélène, et Gaëlle, vous êtes des personnes exceptionnelles, et j'ai passé une super année au bloc avec vous. Je retiendrai, en plus de votre gentillesse et de votre professionnalisme, les petits bains dans l'auge, les soirées de garde à papoter avec une tasse de thé ou de Nesquik, mais également la soirée de stage, mon livre d'or, le défilé lors de la victoire de la coupe du Monde, les sorties à San Sebastian, au canoë,.. Merci pour tous ces bons moments.

Table des matières

Table des matières	7
Table des illustrations.....	8
Liste des abréviations	9
Introduction	10
Epidémiologie du cancer de la prostate.....	10
Diagnostic.....	10
Histologie	12
Classification de D'Amico.....	13
Traitement curatif du cancer de prostate localisé.....	14
Prostatectomie totale	14
Radiothérapie externe.....	17
Curiethérapie	20
Surveillance active	22
Thérapie focale.....	26
HIFU.....	29
Autres thérapies focales	32
Objectifs et rationnel de l'étude	38
Matériel et méthodes	39
Résultats	41
Discussion	50
Littérature	50
Perspectives.....	60
Conclusion.....	65
Bibliographie.....	66
Serment d'Hippocrate	72

Table des illustrations

Dans l'introduction :

Figure 1 : Illustration d'un contourage en radiothérapie

Figure 2: Recommandations AFU 2020-2022 concernant la surveillance active

Figure 3: Thérapie focale adaptée à la localisation de la tumeur, selon Ganzer et al.

Figure 4 : Illustration de la sonde HIFU

Figure 5 : Illustration de la machine Focal One et de son installation

Figure 6 : Les différentes énergies utilisées en thérapie focale

Figure 7 : Illustration de la voie trans-périnéale

Tableau 1 : Classification TNM 2016 du cancer de la prostate

Tableau 2 : Classification ISUP 2014

Tableau 3 : Classification du risque selon D'Amico

Tableau 4 : Classification des effets indésirables en radiothérapie selon RTOG/EORTC

Dans l'article :

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Tableau 2 : Résultats de l'analyse univariée

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des articles principaux

Courbe 1 : Survie sans retraitement selon Kaplan Meier

Courbe 2 : Analyse en sous-groupes: comparaison de la survie selon le taux de PSA pré-opératoire.

Courbe 3 : Analyse en sous-groupes : comparaison de la survie selon le volume prostatique traité.

Courbe 4 : Analyse en sous-groupes : comparaison de la survie selon la technique de traitement : hémi-ablation vs focal.

Courbe 5 : Analyse en sous-groupes : comparaison de la survie selon le volume prostatique initial

Courbe 6 : Analyse en sous-groupes : comparaison de la survie selon le score ISUP initial

Figure 1: Résultats des biopsies de contrôle

Figure 2: Arbre décisionnel de l'étude de Zhan et al.

Liste des abréviations

AFU : Association Française d'Urologie

BP : biopsies prostatiques

CCAFU : Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie

CSC : cancer cliniquement significatif

DE : dysfonction érectile

DS : différence significative

EAU: European Association of Urology

HBP : hypertrophie bénigne de prostate

HIFU : High-Intensity Focused Ultrasound

IMRT : Radiothérapie en Modulation d'Intensité

IPDE5 : inhibiteurs de la phosphodiesterase 5

IRE : électroporation irréversible

PSA : Prostatic Specific Antigen

PT : prostatectomie totale

RAU : rétention aiguë d'urines

RTUP : Résection trans-urétrale de prostate

SA : surveillance active

SBAU: symptômes du bas appareil urinaire

SSR : survie sans retraitement

SSRB : survie sans récurrence biologique

TR : toucher rectal

VPP: valeur prédictive positive

VPN: valeur prédictive négative

VPT: vascular-targeted photodynamic therapy

Introduction

Epidémiologie du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, avec une incidence de 50400 cas en 2018. Il est au troisième rang en terme de mortalité par cancer, avec 8100 décès en 2018, un taux en baisse d'environ 4% par an depuis 2010. (Institut National du Cancer (page consultée le 05/05/2021) <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>.)

80% des cancers de prostate sont diagnostiqués à un stade localisé et sont donc accessibles à un traitement curatif.

Diagnostic

Le diagnostic précoce du cancer de prostate est notamment dû à la pratique d'un dépistage individuel, débattu mais dont les études tendent à montrer un gain de survie spécifique, notamment l'étude ERSPC (1) qui représente l'application sur la population européenne d'un dépistage organisé chez les patients de 50 à 69 ans, par le dosage du PSA total, considéré suspect et faisant réaliser des biopsies si supérieur à 3ng/mL, et qui retrouve un gain de survie spécifique de 21% à 16 ans; de plus, avec l'augmentation du suivi, on observe une diminution du nombre de patients à dépister et à traiter pour un même résultat.

Le dépistage individuel en vigueur actuellement consiste en la réalisation d'un PSA total associé au toucher rectal (TR) chez les patients entre 50 et 75 ans ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans.

Avec un PSA considéré comme suspect quand il est supérieur à 4 ng/mL, on a une sensibilité de 90% et une spécificité de 20 à 30% (2).

Aussi, on sait qu'avec un PSA total restant inférieur à 10ng/mL on aura dans 70% des cas un cancer au stade localisé.

Le toucher rectal (TR) permet de classer le "T clinique" de la classification TNM 2016

T Tumeur primitive	T0: tumeur primitive non retrouvée
	T1 :tumeur non palpable au toucher rectal, non visible en imagerie T1a:tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué avec un score ISUP 1 ou absence de grade 4 ou 5 T1b: tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué, ou score ISUP >2 ou présence de grade 4 ou 5 T1c: tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur du PSA
	T2: tumeur limitée à la prostate T2a: tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins T2b: tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe, mais sans atteindre les deux lobes T2c: tumeur atteignant les deux lobes
	T3: extension au-delà de la prostate T3a: extension extraprostatique uni ou bilatérale T3b: extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale
	T4: tumeur fixée, ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscle élévateur de l'anus, paroi pelvienne)
N Ganglions régionaux	Nx : ganglions non évalués
	N0: absence de métastase ganglionnaire régionale
	N1: atteinte ganglionnaire régionale N1 mi: métastase ganglionnaire <0,2cm
M Métastases à distance	Mx: métastases non évaluées
	M0: absence de métastases à distance
	M1: métastases à distance M1a:atteinte des ganglions non régionaux M1b: atteinte osseuse
	M1c: autres sites, avec ou sans atteinte osseuse

Tableau 1 : Classification TNM 2016 du cancer de la prostate

L'apparition d'un TR suspect, ou d'un PSA élevé, conduit à la réalisation de biopsies prostatiques.

Jusqu'à il y a peu de temps, les biopsies prostatiques étaient réalisées de manière "standardisées", c'est à dire qu'on prélevait, au hasard sous simple contrôle échographique (l'échographie ayant une faible sensibilité pour le diagnostic du cancer de prostate), 12 biopsies en moyenne, 6 biopsies par lobe, en réalisant une cartographie de la prostate, prélevant systématiquement pour chaque lobe, des carottes en zone basale médiane - zone basale latérale - zone moyenne médiane/latérale - apex médian/latéral, afin de balayer au mieux l'ensemble de la prostate, et d'avoir une idée plus précise de la localisation de la tumeur si les biopsies revenaient positives.

Ces dernières années, l'IRM a pris une place majeure dans la stratégie diagnostique du cancer de prostate, car elle permet la détection de lésions cibles, suspectes, de manière beaucoup plus

sensible qu'une échographie. Les lésions cibles sont classées selon la classification de PIRADS v2 (3), avec des lésions considérées comme suspectes à partir du stade PIRADS 3, et "de malignité très probable" si PIRADS 5.

Elle permet donc de réaliser des biopsies ciblées sur ces lésions. Et par la suite, de nouvelles technologies se sont développées permettant la réalisation de biopsies ciblées en fusionnant les images de l'IRM à l'échographie pendant la réalisation des biopsies.

Deux études majeures ont révolutionné les modalités des biopsies prostatiques (BP). L'étude PRECISION (4), essai randomisé multicentrique de non-infériorité, concluait à une non infériorité des biopsies ciblées pour le diagnostic de cancer significatif en comparaison aux biopsies standards écho-guidées, et retrouvait également moins de cancers non significatifs sur les biopsies ciblées, soit une meilleure spécificité. La seconde, l'étude MRI first(5), étude prospective française multicentrique, montrait que les BP ciblées détectaient un cancer cliniquement significatif (=CSC) non retrouvé sur les BP standards chez 6,7%-8,4% des patients, mais que les BP ciblées seules rataient 1,3 à 6,7% de CSC, diagnostiqués sur les BP standards. Il a donc été conclu qu'il était nécessaire de réaliser des BP standardisées associées à des biopsies ciblées. La valeur prédictive négative (VPN) de l'IRM dans cette étude pour la détection de CSC était de 88,9 à 95,6%

Ainsi, les dernières recommandations en cas d'anomalie lors du dépistage, consistent à réaliser une IRM prostatique avant la réalisation des biopsies, afin de réaliser, si une cible PIRADS ≥ 3 est retrouvée, des biopsies ciblées sur cette zone, associée aux biopsies standardisées.

Histologie

Dans la grande majorité des cas, l'histologie retrouve un adénocarcinome prostatique. Il se développe principalement en zone périphérique, ce qui explique notamment le caractère asymptomatique de la maladie.

Rarement, on pourra retrouver du carcinome neuroendocrine, et exceptionnellement, du sarcome.

En plus de l'histologie, les biopsies vont surtout nous permettre d'obtenir le score de Gleason, qui est un score pronostique dans le cancer de prostate, qui va conditionner les modalités de

traitement. Ce score caractérise le degré de différenciation de la tumeur. Plusieurs foyers tumoraux vont être observés, avec des stades de différenciation allant de 1 (bien différencié) à 5 (très peu différencié) et le score s'obtient en additionnant deux stades histologiques : premièrement le plus fréquent, puis le plus élevé (le plus agressif) retrouvé sur les différents foyers. Si le plus élevé est également le plus fréquent, il sera en première position, et le second plus fréquent sera mentionné en suivant. Pour illustrer ces explications, le score le plus parlant est le score de Gleason 7 qui peut correspondre à un 7 (3+4) ou à un 7 (4+3). Le score 7 (4+3) est de moins bon pronostic car il signifie que l'on retrouve du grade 4, et que celui-ci est majoritaire en comparaison au grade 3, comparé au 7(3+4) qui signifie qu'on retrouve du grade 4 mais que le grade 3 reste majoritaire.

On ne prend en compte que les scores entre 6 et 10.

Depuis 2014 on utilise également la classification ISUP(6), qui a pour but d'une part de rassurer les patients sur le fait que le Gleason 6, qui va devenir score ISUP 1, soit une forme de bon pronostic, et d'autre part de bien différencier le score de Gleason 7 (3+4) qui va devenir ISUP2, du score de Gleason 7 (4+3) qui devient ISUP 3.

ISUP 1	Gleason 6(3+3)	Tumeur bien différenciée
ISUP 2	Gleason 7(3+4)	Tumeur bien à moyennement différenciée
ISUP 3	Gleason 7(4+3)	Tumeur moyennement différenciée
ISUP 4	Gleason 8(4+4)	Tumeur peu différenciée
ISUP 5	Gleason 9 ou 10	Tumeur indifférenciée

Tableau 2 : Classification ISUP 2014

Classification de D'Amico

Elle est importante dans la prise en charge du cancer de prostate car elle va définir les différentes modalités thérapeutiques.

Elle prend en compte le taux de PSA, le score de Gleason présent sur les biopsies, le stade T clinique (obtenu au toucher rectal).

Faible risque	Risque intermédiaire	Risque élevé
PSA <10 ng/mL ET Gleason 6 ET stade clinique T1c ou T2a	PSA entre 10 et 20 ng/mL OU Gleason 7 OU stade clinique T2b	PSA >20 ng/mL OU Gleason 8 ou + OU stade clinique T2c

Tableau 3 : Classification du risque selon D'Amico

L'étude de Zumsteg(7) a proposé une division du groupe intermédiaire en deux sous-groupes, favorable et défavorable, les facteurs "défavorables" étant : un score de Gleason 7 (4+3), des biopsies positives sur plus de 50% des prélèvements, ou la présence de plusieurs facteurs de risque intermédiaire chez un même patient.

Le but est de mieux sélectionner les patients qui vont nécessiter un bilan d'extension (auparavant à partir du risque intermédiaire, de plus en plus plutôt à partir du risque intermédiaire défavorable), et d'améliorer la prise en charge, notamment chez les patients traités par radiothérapie, concernant le champ à irradier (plutôt prostate seule pour un risque intermédiaire favorable, alors qu'on irradiera également le pelvis dans le risque défavorable) ou encore la durée de l'hormonothérapie associée (courte voire aucune hormonothérapie pour risque intermédiaire favorable alors que l'on pourra être amenés à prolonger jusqu'à 18 mois si risque défavorable).

Traitement curatif du cancer de prostate localisé

Il faut réaliser un bilan d'extension par scanner et scintigraphie osseuse, ou de plus en plus par TEP à la choline, à partir du groupe intermédiaire (notamment si défavorable) afin de vérifier que la maladie reste localisée, avant de proposer l'un des traitements suivants.

Nous détaillerons plus spécifiquement les traitements des cancers de risque faible à intermédiaire, étant donné que c'est à cette population que s'intéresse l'étude, et que s'adresse la thérapie focale.

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale est le traitement qui offre le meilleur contrôle oncologique, et le seul ayant montré un bénéfice en survie globale et spécifique dans le traitement du cancer de prostate localisé en comparaison à l'abstention-surveillance.

L'étude de Bill Axelson(8), qui avait randomisé 695 patients entre prostatectomie radicale et abstention surveillance, dans le cadre de cancer de prostate localisé avec un âge moyen de 65 ans, un PSA moyen à 13ng/mL, 75% de cT2, 50% de Gleason 6 sur les biopsies, retrouvait une différence significative en terme de survie globale, survie spécifique et incidence des métastases en faveur du bras prostatectomie. On avait un gain estimé de 2,9 années de vie dans le bras prostatectomie en comparaison à l'abstention-surveillance, et ce d'autant plus

pour les patients de moins de 65 ans. L'incidence de métastases après prostatectomie à 23 ans était estimée à 26,6%.

L'essai PIVOT(9) étudiait la survie globale de 731 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale, ou d'une surveillance, pour cancer de prostate localisée. Il retrouvait, à 22 ans de suivi, une mortalité inférieure de manière significative dans le groupe prostatectomie, une estimation d'une année de vie gagnée. Une analyse en sous-groupe retrouvait ces conclusions surtout chez les patients de risque intermédiaire, avec un nombre de biopsies positives >34%, et chez les moins de 65 ans.

Certaines études concluent même à un bénéfice de la prostatectomie sur la radiothérapie.

L'étude de Albertsen et al (10) retrouvait une tendance à de meilleures survies spécifiques à 10 ans entre les patients traités par chirurgie comparés à ceux traités par radiothérapie, mais les patients opérés étaient souvent plus jeunes, avec des PSA plus faibles et des critères histologiques plus favorables. De plus, il n'y avait pas d'indication concernant l'ajout d'hormonothérapie ou non dans cette étude

L'étude de Abdollah et al (11), qui comparait la mortalité spécifique de plus de 68 000 patients traités par prostatectomie et radiothérapie, concluait à un taux de mortalité spécifique plus bas dans le bras prostatectomie. Le bénéfice était moindre chez les patients comorbides, et de faible risque. Cependant, seulement 10% des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie avaient eu une hormonothérapie associée, alors que les patients étaient de risque faible, intermédiaire, voire de haut risque. Les patients traités par radiothérapie avaient également tendance à être plus vieux et plus fragiles.

L'essai PROTECT (12), comparant la surveillance active, la prostatectomie, et la radiothérapie associée à l'hormonothérapie chez 1643 patients ne retrouvait pour sa part pas de différence significative entre les bras radiothérapie et chirurgie.

A ce jour, et selon les recommandations du CCAFU(13), la prostatectomie est à proposer aux patients de risque faible, et intermédiaire, au même titre que la radiothérapie, en décision partagée avec le patient, avec une tendance à prioriser la radiothérapie au-delà de 70 ans environ.

La prostatectomie totale est un traitement radical avec des effets secondaires non négligeables, notamment avec un taux d'incontinence post-opératoire allant jusqu'à 15 à 20%, et un taux de dysfonction érectile jusqu'à 60 voire 70%. (14,15)

La prostatectomie peut être réalisée par voie ouverte, cœlioscopique ou cœlioscopique robot-assistée, avec une augmentation de la pratique de la voie non invasive, sans que cela n'ait démontré d'impact significatif sur le contrôle oncologique. (14) Ainsi, dans l'étude de Nyberg, à 24 mois, le taux de récurrence biologique était de 4%, et 8,6% des patients traités par prostatectomie totale (PT) avaient dû bénéficier d'un traitement complémentaire pour un PSA toujours détectable à 3 mois. Les résultats étaient similaires entre la PT par voie ouverte et la PT robot-assistée.

Dans l'étude de Coughlin (16) il y avait une tendance à une diminution du taux de récurrence biologique dans le bras "voie robotisée" en comparaison à la "voie ouverte" (3% contre 9%) mais qui était à pondérer devant un taux de traitement de rattrapage supérieur dans le bras "voie robotisée" également (10% contre 7%).

Afin d'améliorer la fonction érectile post-opératoire, on peut réaliser une préservation nerveuse, mais elle n'est pas recommandée lorsqu'il y a un risque élevé de franchissement capsulaire, c'est-à-dire quand le score de Gleason est supérieur à 7, lorsque toutes les biopsies d'un même côté sont positives, lorsque le TR est cT3, lorsqu'il y a une forte suspicion de franchissement capsulaire à l'IRM.

D'un point de vue des résultats fonctionnels, l'étude de Nyberg(14) retrouvait un taux de dysfonction érectile plus bas dans le bras robot en comparaison à la voie ouverte à 24 mois (68% contre 74%), avec effectivement un taux de préservation vasculo-nerveuse plus important dans le bras robot. Cependant concernant la continence, elle avait tendance à être meilleure dans le bras chirurgie ouverte (19% contre 16%). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de récurrence biologique.

L'étude de Haglund(15) retrouvait des résultats similaires sur la dysfonction érectile à 12 mois, avec des taux légèrement meilleurs de manière significative dans le groupe "robot" (70,4% contre 74,7% par voie ouverte,) mais des taux d'incontinence similaires (21,3% contre 20,2% pour la voie ouverte). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de marges chirurgicales positives.

Cependant l'étude de Coughlin(16), comparant également ces 2 voies d'abord, ne retrouvait pas de différence significative d'un point de vue fonctionnel, avec 5% à 15% d'incontinence et 44% à 59% de dysfonction érectile.

Radiothérapie externe

La radiothérapie est une option qui peut se proposer chez les patients atteints d'un adénocarcinome prostatique, quel que soit le risque, mais les modalités vont différer en fonction de celui-ci.

La stratégie utilisée est une technique conformationnelle tridimensionnelle, et notamment avec modulation d'intensité appelée IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) qui permet de faire correspondre de manière plus précise le volume irradié au volume de la tumeur. Dans la technique tridimensionnelle seule, la dose est délivrée à un point alors qu'elle est délivrée à un volume dans l'IMRT ; ainsi on aura au moins 50% du volume qui recevra 100% de la dose.

A partir d'un scanner sans injection et grâce à un logiciel spécialisé, on va "contourer" tout d'abord la zone à irradier, puis les différents organes à risque, ici principalement la vessie, le rectum et les têtes fémorales, le tube digestif si on irradie le pelvis également. On va ensuite réaliser une dosimétrie, en indiquant d'une part la dose que l'on souhaite délivrer sur notre zone cible, et d'autre part les doses maximales à ne pas dépasser sur les organes à risque ; à partir de ces informations, le logiciel permet de simuler les faisceaux, afin d'irradier la lésion tout en épargnant les organes à risque.

L'irradiation est guidée par l'image, et le patient doit reproduire à chaque séance la même position, toujours dans un but d'épargne des organes à risque. Pour optimiser cela, un tatouage repère est réalisé sur le patient, et on peut également mettre en place des grains d'or dans la prostate (modalités similaires à la réalisation des biopsies prostatiques) afin de créer un repère supplémentaire.

Dans la prise en charge du cancer de prostate, la zone irradiée, comme on l'avait indiqué plus tôt, va dépendre du risque.

Dans les risques faibles, voire risque intermédiaire favorable, on n'irradiera que la prostate, avec les pieds des vésicules séminales. Les aires ganglionnaires ne seront irradiées que dans les tumeurs classées en risque intermédiaire défavorable et haut risque. (17)

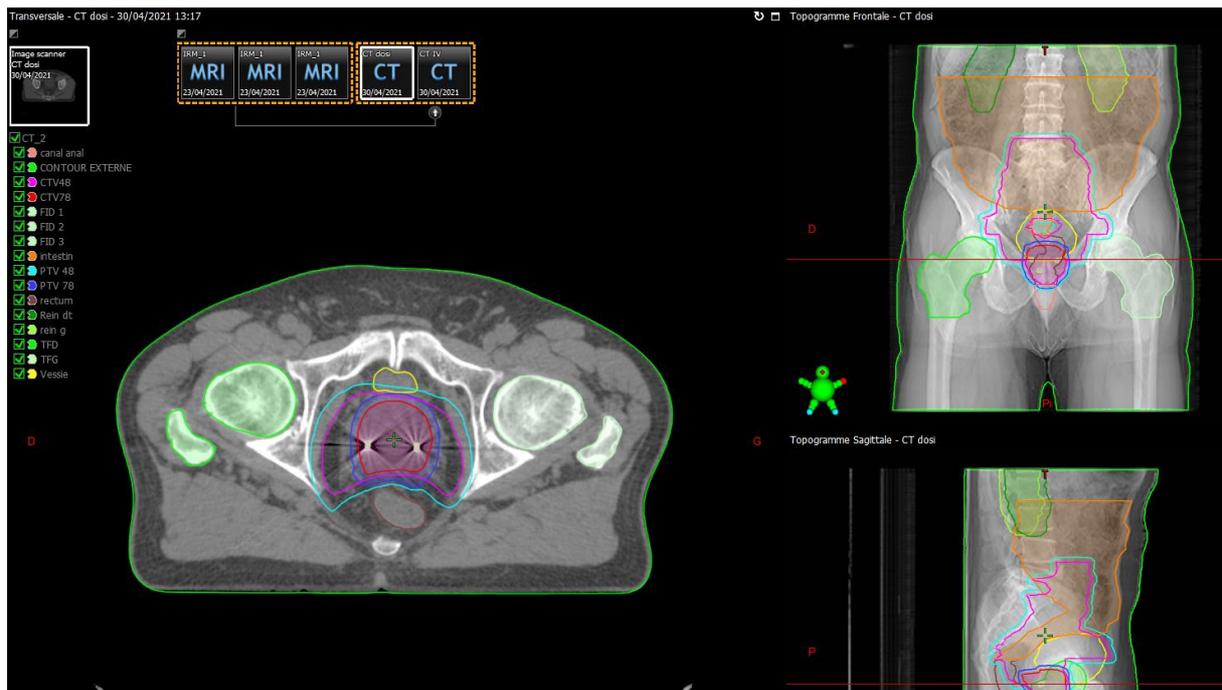


Figure 1 : Illustration d'un contourage en radiothérapie

La durée du traitement s'étale sur 7 à 8 semaines en traitement conventionnel, afin de réaliser pour un exemple d'une irradiation de 78Gy, 39 fractions de 2Gy, sur un rythme de 5 séances par semaine.

Dans un but de diminution de la durée des traitements, et grâce au fait que la prostate soit un tissu particulièrement sensible à la radiothérapie, l'hypofractionnement, qui consiste à augmenter la dose reçue par séance, afin d'en diminuer le nombre, s'est développé dans les irradiations limitées à la prostate.

L'essai "CHiiP trial" de Dearnaley(18) montrait la non infériorité d'un traitement hypofractionné par 60Gy en 20 fractions de 3Gy en comparaison au traitement standard de 74Gy en 37X2Gy, sur la récurrence biologique, sans différence significative des taux d'effets secondaires.

L'essai "HYPRO" d'Incrocci(19) ne retrouve cependant pas de supériorité du traitement hypofractionné, chez les patients de risque intermédiaire ou supérieur.

Cette théorie a été poussée encore plus loin, avec la stéréotaxie, qui est un traitement "ultra-hypofractionné", avec un essai "HYPO RT PC" de Widmark (20) en 2019 qui montrait la non-infériorité d'un traitement de 42,7 Gy en 7x6,1Gy en comparaison avec un traitement

conventionnel de 78Gy en 39x2Gy. On notait cependant une augmentation de la toxicité notamment urinaire jusqu'à un an après le traitement dans le bras stéréotaxie.

On voit donc se développer, chez certains patients sélectionnés, et toujours dans le cas seulement d'une irradiation prostatique seule, des traitements de 37Gy en 5 séances de 7,25Gy.

Concernant les effets secondaires liés à la radiothérapie, ils sont souvent classés selon RTOG (radiation therapeutic oncology group) dans les différentes études.

<i>Toxicité gastro-intestinale</i>				
Grade	1	2	3	4
Atteinte muqueuse	Faible à modérée	Modérée à importante		
Saignement	Rare à intermittent, aucun traitement nécessaire	Intermittent à fréquent, simple traitement par laser, pas de transfusion	Chirurgies mineures, traitements multiples au laser, transfusion	Sévère, chirurgie majeure
Douleur	Crampe faible	Crampe intermittente à sévère	Occlusion intestinale ou colique	Fibrose généralisée, perforation

<i>Toxicité urinaire</i>					
Grade	1	2	3a	3b	4
Nycturie	2-3 fois	4-6 fois	>6 fois		
Fréquence	Toutes les 2 heures	Chaque heure	Toutes les 30 minutes		
Hématurie	Microscopique	Intermittente	Fréquente, chirurgie mineure, coagulation		Cystite sévère hémorragique
Dysurie	Faible	Modérée	Sévère	Sténose, résection, dilatation	
Télangiectasie	Rare	Modérée	Sévère		

Tableau 4 : Classification des effets indésirables en radiothérapie selon RTOG

On observe d'une part des effets indésirables aigus, souvent à partir d'une dizaine de séances, avec du point de vue urinaire une augmentation des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) de type nycturie, pollakiurie, rétention aiguë d'urines.

Avec les nouvelles techniques conformationnelles, les taux d'effets indésirables urinaires de grade ≥ 2 sont aux alentours de 20%, avec environ 2% de grade 3. Ces symptômes étant d'autant plus présents que les patients souffrent de SBAU avant traitement, on peut proposer chez eux une RTUP 6 à 8 semaines avant le début des séances.

D'un point de vue digestif, il s'agira de diarrhées, rectites, épisodes de rectorragies, douleurs abdominales avec jusqu'à 37% d'effets indésirables de grade 1, de 10 à 20% de grade 2, et environ 1 à 2% de grade 3.

Enfin, on retrouve une dysfonction érectile (DE) jusqu'à 55 à 70% des patients en aigu, avec tendance à une amélioration par la suite; on retrouve des taux de DE de 35% à 5 ans. (18,21)

Il y a également une toxicité tardive, estimée à 5% des patients d'un point de vue urinaire, et 4% d'un point de vue digestif.

D'un point de vue urinaire, la toxicité cumulée d'effets secondaires de grade ≥ 2 est de 5% à 2 ans, 10% à 5 ans. D'un point de vue digestif, elle est estimée à 9% à 2 ans et 17% à 5 ans. (20)

Pour rappel, à partir du risque intermédiaire, et notamment défavorable (7), une hormonothérapie est associée à la radiothérapie pour une durée minimum de 6 mois (jusqu'à 3 ans pour les haut risque). Celle-ci va rajouter des effets indésirables, avec non seulement une baisse de la libido et une augmentation de taux de dysfonction érectile, mais également jusqu'à 55% de bouffées de chaleurs, et 1% de toxicité cardiaque de grade 1. (22)

Enfin, le dernier effet secondaire, propre à la radiothérapie, est le risque de cancer radio-induit. L'étude de Wallis (23) est une méta-analyse de 2016 qui estime qu'il y a 0,6/100 patients qui vont développer un cancer secondaire de vessie, 0,2 à 1/100 patients qui vont développer un cancer secondaire du rectum et jusqu'à 1,4/100 patients qui développeront un cancer secondaire colo-rectal. Ces chiffres sont non négligeables lorsque l'on prend en compte l'incidence du cancer de prostate.

Curiethérapie

Cette technique consiste en l'implantation de grains radioactifs en intra-prostatique. La dose reçue par 90% de la prostate, nommée "D90" doit être supérieure à 130-140Gy.

Elle peut s'effectuer selon 2 modalités :

- la technique "bas-débit" qui consiste en l'implant de grains radioactifs, de façon permanente, par voie transpérinéale; il s'agit le plus souvent en France de grains d'Iode 125. Ceux-ci sont posés au bloc opératoire, laissés en place, et vont agir avec une demi-vie aux alentours de 60 jours.

- la technique "haut débit" qui consiste à insérer, au bloc opératoire, des aiguilles dans l'ensemble de la prostate par voie transpérinéale, reliées à une source d'Iridium 192 ou de Cobalt 60. Celui-ci est transmis via les aiguilles intra-prostatiques lors de 2 séances au bloc opératoire. (24)

Le choix entre ces deux modalités dépend surtout de l'expérience du centre. Les résultats sont similaires, mais on observe depuis 2004 une baisse de l'utilisation de la technique à haut débit, et une baisse de la pratique de la curiethérapie en général.(25)

La curiethérapie est surtout indiquée dans les cancers de faible risque, mais peut également être proposée chez les patients de risque intermédiaire favorable (un seul facteur de mauvais pronostic, et IRM confirmant l'absence d'extension extra-capsulaire).(26) S'il y a des facteurs de mauvais pronostic, elle peut être associée à la radiothérapie et on ne réalise alors qu'un "boost" de curiethérapie.(27)

Les contre-indications sont nombreuses, à savoir un volume prostatique >50-60cc, la présence d'un lobe médian, de signes fonctionnels du bas appareil urinaire, un antécédent de chirurgie de résection prostatique.

Concernant les résultats oncologiques, ils sont plutôt bons, avec une étude randomisée comparant la prostatectomie radicale à la curiethérapie dans les cancers de faible risque, qui ne retrouvait pas de DS sur la survie sans récurrence biologique (SSRB), qui était de 91% à 5 ans. (28) Pour ce qui est des cancers de risque intermédiaire, on retrouvait une SSRB de 92,7% à 5 ans dans l'étude de Franck et al (29) et de 80,2% à 10 ans, dans l'étude de Goy et al. (30)

Concernant les résultats fonctionnels, les principaux effets indésirables sont une augmentation des SBAU notamment irritatifs en aigu, mais également des épisodes de rétention aigüe d'urine (RAU), avec une augmentation du score IPSS, chez environ 80% des patients dans certaines études. (28,29) La toxicité urinaire après curiethérapie a tendance à être plus importante en post-opératoire en comparaison aux autres traitements, mais par contre, on observe un retour à la situation urinaire initiale plus rapide, dès 6 mois post-opératoires. (31) Les taux d'incontinence sont bien plus faibles que chez les patients traités par chirurgie; en post-opératoire on pouvait observer seulement 12,7% de trouble de la continence contre 68% dans le bras chirurgie, dans l'étude de Buron, multicentrique, non randomisée, qui comparait la curiethérapie à la chirurgie. On retrouvait cette différence en faveur de la curiethérapie jusqu'à 24 mois après l'intervention (fin du suivi dans cette étude). (32)

On retrouve environ 2% de taux de sténoses urétrales également. (26,29,32)

D'un point de vue sexuel, on observe de très bons résultats, avec une conservation de la fonction érectile chez environ 50% des patients à 6 mois, 78% à 1 an, résultats meilleurs qu'en post-prostatectomie, même après préservation vasculonerveuse bilatérale, mais également meilleurs qu'en post radiothérapie. On estime que le retour à la situation initiale pré-opératoire

s'observe chez seulement moins de 25% des patients traités par radiothérapie et chirurgie, contre 60% chez les patients traités par curiethérapie. (26,28,31)

A noter qu'on va retrouver une toxicité digestive plus prononcée chez les patients opérés par curiethérapie en comparaison à la chirurgie, avec jusqu'à 8% d'incontinence fécale et 15% de saignements à 24 mois. (28,32)

Il n'y a pas d'association à l'hormonothérapie, notamment dans les recommandations du CCAFU.

Surveillance active (SA)

La SA est considérée comme une thérapeutique curative et s'adresse donc à des patients ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans. Elle consiste en une alternative au traitement radical pour des cancers de faible risque afin d'éviter le "surtraitement", tout en assurant leur suivi rapproché avec répétition des différents examens diagnostiques (PSA, biopsies, imagerie) afin de pouvoir proposer un traitement si les caractéristiques du cancer devaient devenir plus péjoratives. Elle diffère de l'abstention surveillance où les examens diagnostiques ne sont pas répétés de manière systématique.

L'une des études "phares" lorsque l'on aborde la surveillance active, est l'essai randomisé PROTECT (12,33) qui comparait 1643 patients, entre 1999 et 2009, traités par surveillance active, prostatectomie, ou radiothérapie systématiquement associée à une hormonothérapie adjuvante de courte durée. L'âge moyen était de 62 ans, avec un PSA à 4,6ng/mL, et on observait 77% de Gleason 6, 20% de Gleason 7 (sans distinction entre ISUP 2 et 3) et 2% de Gleason>7, avec 76% de stade T1c. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie globale, et spécifique entre les différents bras, avec un suivi de 10 ans.

On retrouvait cependant une différence significative sur la progression clinique (apparition d'un stade cT3, évolution métastatique, nécessité de mise en place d'une hormonothérapie), et sur la progression métastatique, en défaveur de la surveillance active. Cependant, les caractéristiques des patients du bras SA étaient peu restrictives, et les modalités de sortie de la SA étaient seulement basées sur l'élévation du PSA, et non sur des biopsies de contrôle. Aussi, l'IRM était peu développée à l'époque de cette étude et n'apparaissait pas dans la prise en charge.

Les études PIVOT et SPCG 4 (8,9) sont souvent citées également, même si on y trouve des patients pris en charge par abstention surveillance et non par SA.

Dans l'étude SPCG 4 qui compare la prostatectomie à l'abstention surveillance, on retrouvait une différence significative sur le taux de mortalité spécifique et globale en faveur de la prostatectomie, mais cette DS n'était pas retrouvée dans le sous-groupe des patients de plus de 65 ans concernant la survie globale, et elle était à peine significative pour les patients de plus de 65 ans concernant la survie spécifique. Aussi, les années de vie gagnées par un patient traité par prostatectomie étaient de "seulement" 2,9 années. Pour rappel, les caractéristiques des patients dans le bras WW étaient très péjoratives avec 74% de T2, 23,6% de Gleason 7 sans distinction ISUP 2/3, 6% de Gleason >7, et 45% de PSA>10ng/mL, et par définition donc, il ne s'agissait pas de conditions de surveillance active avec surveillance des PSA, et biopsies.

Dans l'étude PIVOT, les conclusions sont à peu près similaires, avec, à 22 ans, une différence significative en terme de survie dans le groupe prostatectomie en comparaison à la WW, mais moins marquée, avec estimation d'une année de vie gagnée seulement pour un patient opéré. Les analyses en sous-groupes trouvent une perte de cette DS pour les patients de PSA <10, avec <34% de BP positives, et de risque faible.

Ainsi, malgré des résultats à long terme en faveur d'une prostatectomie, ces études soulèvent également des questions concernant la possibilité d'effectuer, mieux qu'une abstention surveillance, une surveillance active, pour certains patients mieux sélectionnés, notamment ceux de plus de 65 ans, de PSA>10ng/mL, avec des taux de BP positives <34%, de risque faible.

Différentes études ont alors vu le jour afin de déterminer au mieux les patients à qui proposer cette surveillance active, et les modalités de suivi à appliquer, afin d'éviter une perte de chance chez cette population.

L'étude PRIAS(34), essai prospectif multicentrique international, incluait 2494 patients avec un stade T1c et T2, avec un PSA<10ng/mL, une densité de PSA>0,2, un maximum de 2 biopsies positives, un score de Gleason 6, avec une surveillance incluant un PSA tous les 3 mois et des premières biopsies de contrôle à 1 an. Avec un suivi médian de 1,6 ans, 59% des patients avaient eu une première biopsie systématique à 1 an, et au total, 21% des patients inclus avaient finalement bénéficié d'un traitement radical, dont 73% dans le cadre du protocole (15,8% Gleason >6, 37,7% >2BP positives, 25,6% Gleason>6 et >2BP positives),

20,9% pour temps de doublement de PSA > 3 ans, 8,9% pour cause d'anxiété, à la demande du patient, 17,6% pour causes "autres" du type SBAU,.. Des facteurs prédictifs de retraitement avaient été retrouvés, s'agissant de la densité du PSA, et de la présence de 2 biopsies positives initialement.

Avec 10 ans de recul(35), et des critères d'inclusion légèrement modifiés, incluant certains ISUP 2 (si <10%, 2 BP positives au maximum, >70 ans) qui ne représentaient finalement que 1% de la cohorte, et qui ne prenaient plus en compte le nombre de biopsies positives avec l'arrivée de l'IRM, on observait 33% de traitement radical, chez les 5300 patients inclus. Parmi eux, 62% suite à l'application du protocole, et 10% pour anxiété. Parmi les patients traités par prostatectomie radicale, on a pu observer 36% de facteurs défavorables, à savoir 61 pT3a, 13 pT3b, 2pT4, 14 ISUP>3, 1 N1. Après 5 ans, 48% des patients étaient toujours en surveillance active, et 27% à 10 ans, avec, à 5 et 10 ans, 34 et 41% de patients reclassés par le protocole (les autres patients étant finalement passés en WW, ou traités pour anxiété).

Cette étude montre donc que la surveillance active est réalisable, avec une bonne sélection initiale des patients, et permet à environ 30% des patients de ne pas avoir de traitement radical à 10 ans. Cependant, la réalisation de PSA, et de biopsies de contrôle est indispensable, car on observe un peu plus de 20% de retraitement dûs à l'apparition d'un cancer plus agressif lors de la surveillance ; il est également intéressant de voir qu'environ 5% des patients seront retraités à leur demande pour anxiété.

L'adhésion à la surveillance est un élément majeur à prendre en compte avant d'inclure les patients dans ce protocole. En effet, selon l'étude de Soeterik et al (36), en conditions réelles, seulement 43% des patients réalisent la surveillance en suivant l'ensemble du protocole, avec notamment seulement 52% de biopsies systématiques réalisées. On observait également que dans la pratique, on avait jusqu'à 60% des patients, dans certains hôpitaux, qui étaient inclus dans un protocole de surveillance active avec au moins un critère ne correspondant pas à l'étude PRIAS initiale (stade T1c et T2, PSA < 10ng/mL, densité de PSA > 0,2, maximum de 2 biopsies positives, score de Gleason 6). Une mauvaise adhésion au protocole augmente le risque de métastases, notamment chez les patients inclus avec au moins un facteur non inclus dans l'étude PRIAS.

D'autres études prospectives, avec des critères d'inclusion un peu plus larges que ceux de l'étude de PRIAS, ont retrouvé des résultats allant dans le même sens.

L'étude de Preston et al (37) incluait des patients de score Gleason 6, quelques ISUP 2 sélectionnés, avec au maximum 3 biopsies positives, un PSA<20ng/mL, avec un suivi médian de 4,8 ans. On retrouvait une survie sans traitement radical de 77% à 5 ans, 62% à 10 ans, avec un taux de 24,7% de traitement radical (44,8% pour reclassification lors du protocole, 30% pour augmentation du PSA, 12% pour anxiété).

L'étude de Klotz et al(38), incluait des patients avec un Gleason 6 et un PSA<10ng/mL, et pour les patients de plus de 70 ans, on acceptait des score de Gleason 7(3+4) et des PSA jusqu'à 15ng/mL, avec un suivi médian de 6,4 ans. La survie sans traitement radical et donc le taux de patients toujours en surveillance active à 5, 10 et 15 ans était de 75,7%, 63,5% et 55%, respectivement.

On remarque que les critères d'inclusion varient d'une étude à l'autre, tout comme les conditions de surveillance et indications de retraitement. De plus, aucune de ces études n'incluait l'IRM dans le suivi des patients.

Aussi, dans les dernières mises à jours des recommandations de l'AFU 2020-2022(13) on retrouve:

- concernant les critères d'inclusion, ils conseillent de prendre en compte ceux des recommandations européennes : cancer de faible risque de d'Amico, ou pour les risques intermédiaires, patients sélectionnés ISUP 2 avec <10% de grade 4, ≤ T2a, petite lésion sur l'imagerie et les biopsies. Ils insistent également sur la nécessité de réaliser initialement une IRM avec des biopsies ciblées
- concernant les conditions de suivi : PSA tous les 3 à 6 mois avec calcul du temps de doublement, TR tous les 6 à 12 mois. L'arrivée de l'IRM permet de l'intégrer dans le protocole de surveillance, avec indication à des premières biopsies de contrôle seulement à 12 mois, et indication à de nouvelles biopsies si modification du score PIRADS ou augmentation de la taille d'une lésion de même score
- concernant les conditions de nécessité d'un traitement radical, le critère principal est l'apparition de grade 4 sur les biopsies. L'élévation isolée du PSA, une augmentation du volume de la lésion si le Gleason reste à 6, ne sont pas retenus comme des critères suffisants à indiquer un traitement.

Ceci est résumé dans la figure ci-dessous.

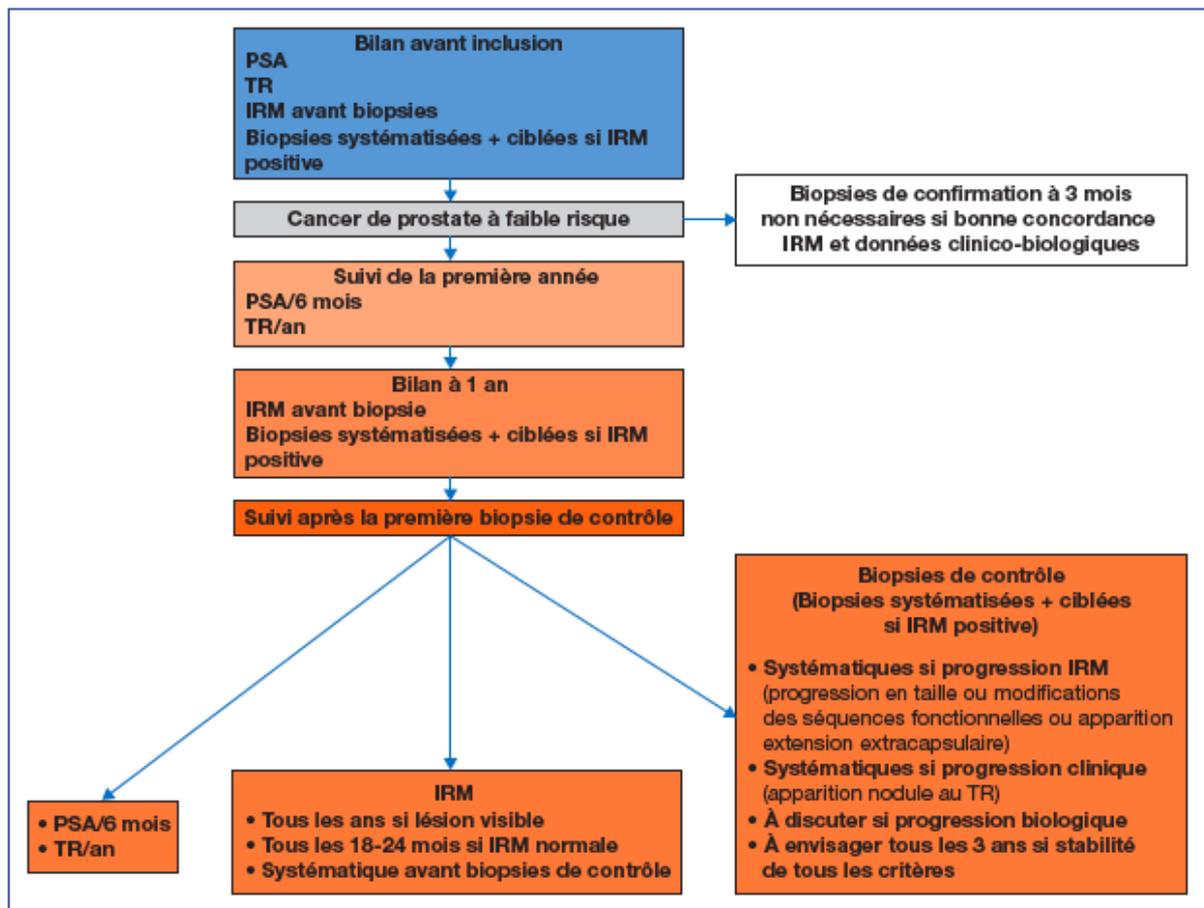


Figure 2: Recommandations AFU 2020-2022 concernant la surveillance active

Thérapie focale

L'objectif de la thérapie focale est de proposer un traitement curatif du cancer de prostate localisé qui soit moins morbide que les traitements radicaux actuels, tout en assurant un contrôle satisfaisant de la maladie sur le plan oncologique. Il faut également pouvoir réaliser un traitement radical de rattrapage si nécessaire, dans des conditions satisfaisantes. Les modalités de suivi doivent être reproductibles.

Le rationnel repose sur :

- le fait que 40 à 50% des cancers de prostate diagnostiqués sont de faible risque
- le fait que 20% des patients environ ont une atteinte unilatérale (39)

- la théorie selon laquelle la lésion index (la plus volumineuse, de stade plus élevé) serait la seule responsable de la progression locale et métastatique de la maladie, contrairement aux multiples microfoyers qui pourraient lui être associés (40)

- le développement récent de l'IRM et des biopsies ciblées dans le diagnostic du cancer de prostate, qui permet une meilleure évaluation initiale de la maladie.

Pour le moment, dans les recommandations, de l'EAU et du CCAFU, la thérapie focale est considérée comme une technique en cours d'évaluation, et doit se proposer dans le cadre d'essais cliniques ou d'études prospectives.

Un consensus européen de 2014 (41) proposait des critères d'inclusion pour les études concernant la thérapie focale qui étaient les suivants : un PSA <15ng/mL, un stade T1c ou T2a, un score ISUP 1 ou ISUP 2, une espérance de vie supérieure à 10 ans, et le volume prostatique n'était pas pris en compte, sauf dans le cadre de l'HIFU où ils proposaient des volumes <40cc.

Ils proposaient également une surveillance par biopsies systématiques trans-rectales, à réaliser 6 à 12 mois après le traitement.

Aussi, après avoir réalisé une revue de la littérature, Ganzer et al (42) proposaient une adaptation de la stratégie thérapeutique en fonction de la localisation de la tumeur dans la prostate. Ils privilégiaient en première intention le traitement par HIFU pour les tumeurs postérieures, la cryothérapie (focale) pour les tumeurs antérieures qui peuvent être plus difficiles d'accès avec l'HIFU notamment sur les prostates volumineuses, et la curiethérapie (focale) pour les tumeurs de l'apex prostatique, qui sera moins morbide sur l'urètre.

Fig. 1 Schematic representation of the personalised FT approach. FBT focal brachytherapy, FLA focal laser ablation, HIFU high-intensity focused ultrasound, IRE irreversible electroporation, PDT photodynamic therapy

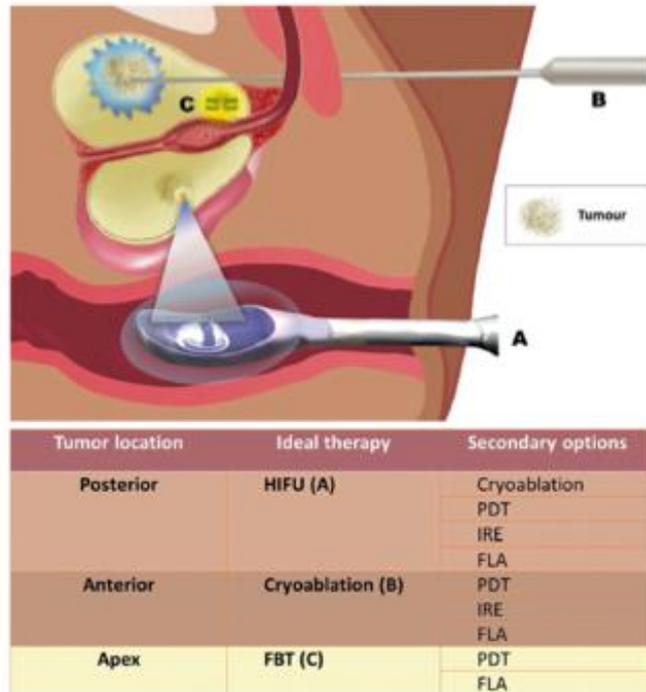


Figure 3: Thérapie focale adaptée à la localisation de la tumeur, selon Ganzer et al.

Concernant la faisabilité d'un traitement radical après thérapie focale, notamment en ce qui concerne la prostatectomie totale, l'étude de Nunes-Silva (43), rétrospective, comparait les résultats de 22 prostatectomies totales réalisées par voie robot-assistée de rattrapage après traitement focal (50% cryothérapie, 30% HIFU) à 44 PT par voie robot-assistée standards, avec des caractéristiques similaires. Elle ne retrouvait pas de différence significative concernant le taux de complications, le taux d'incontinence urinaire post-opératoire, le taux de marges positives. Cependant elle retrouvait des taux de dysfonction érectile plus élevés chez les patients ayant eu la PT de rattrapage, avec des taux de préservations nerveuses per-opératoires plus faibles, et des résultats oncologiques plus mauvais dans le bras "PT de rattrapage" également avec une diminution de la survie sans récurrence biologique (67,6% contre 95,1% à 1 an, et 56,3% contre 92,4% à 2 ans).

La plus grande cohorte de PT de rattrapage après thérapie focale est composée de 82 patients, dans l'étude multicentrique de Marconi et al (44), non comparative mais qui retrouve des taux similaires sur la survie sans progression, à 74%, 48% et 36% à 12, 24 et 36 mois respectivement. L'analyse multivariée a identifié qu'un stade T3b, ou une récurrence en zone traitée, étaient des facteurs prédictifs de récurrence. Il y avait une seule complication grave rapportée, à savoir un lâchage d'anastomose uréthro-vésicale, la continence à 12 mois était de 83%, et 33% des patients présentaient une fonction érectile conservée en pré-opératoire contre 14% à 12 mois.

Ces deux études, malgré un faible effectif, montrent une tendance à une diminution de la survie sans récurrence biologique après prostatectomie de rattrapage, notamment dans le cadre d'une récurrence en zone traitée.

HIFU

Histoire de l'HIFU, de 1992 à aujourd'hui

L'HIFU, High-Intensity-Focused-Ultrasound, est une technique qui a été étudiée initialement, à partir des années 1950, dans le traitement de lésions du système nerveux central.

Tout d'abord, en 1992, J-Y Chapelon a démontré que l'on pouvait obtenir des lésions irréversibles dans les tissus vivants grâce à cette technologie(45), puis une première étude sur le chien(46), dans le cadre d'un adénocarcinome prostatique traité par voie trans-rectale, montre qu'il est possible de créer ces lésions irréversibles dans la prostate, sans induire de lésions au niveau rectal. Les premières études sur l'humain concernant l'adénocarcinome prostatique, sont réalisées à partir de 1993, initialement chez des patients porteurs d'un cancer prostatique localisé et non éligibles à une chirurgie.

Depuis les débuts de son utilisation, la technologie, les modalités et les indications de l'HIFU ont beaucoup évolué.

Concernant la technologie, il y a eu des améliorations permanentes, avec l'utilisation de prototypes jusqu'en 1999, puis est arrivé l'Ablatherm Maxis, premier appareil commercial en 2000, amélioré en 2005 avec une seconde génération d'Ablatherm Image Intégrée, et plus récemment une troisième génération de machine, Focal One, qui permet notamment d'inclure les images de l'IRM pré-opératoire au moment du traitement, et de réaliser des traitements focaux, afin d'améliorer encore les résultats oncologiques, et fonctionnels. En effet, l'étude de Crouzet (47) retrouvait déjà une amélioration significative de la morbidité, notamment concernant l'incontinence et le taux de sténose urétrale, entre les traitements d'avant 2000, puis de première, et de seconde génération. Pour le moment, il n'y a pas réellement d'étude comparant les technologies Ablatherm et Focal One.

Car au-delà de la technologie, les modalités de traitement ont également évolué. Initialement, le traitement par HIFU se réalisait sur la glande entière, comme dans l'étude de Crouzet, avec 1002 patients traités en monocentrique entre 1997 et 2009.

A partir de 2009 environ (étude de Feijoo(48) avec des patients inclus en hémiablation entre 2009 et 2013; étude de Rischmann(49) qui inclut des patients en hémiablation entre 2009 et 2014) on voit apparaître des traitements "partiels" de la prostate avec le développement de l'hémiablation. Ce concept est une petite révolution, dans l'indication du traitement du cancer de la prostate qui jusqu'ici, que ce soit par radiothérapie ou chirurgie, était traité de manière radicale. Ce traitement de l'hémi-glande est notamment contemporain du développement de l'IRM dans l'aide au diagnostic du cancer de prostate, et des biopsies ciblées. Plus récemment encore, sont réalisés des traitements focaux "zonaux", ciblant exclusivement la lésion IRM si confirmée par biopsies.

Enfin, concernant les indications, initialement l'HIFU était plutôt proposé chez une patientèle de sujets âgés, non éligibles à une chirurgie, et avec des caractéristiques anatomopathologiques de bon pronostic, plutôt de risque faible ou intermédiaire faible. Au fur et à mesure des années, les patients traités sont de plus en plus jeunes (âge médian de 71 ans dans l'étude de Crouzet en 2013 (47) contre 64,8 ans dans l'étude de Rischmann en 2016(49), 63,4 ans dans celle de Ganzer en 2019 (50)), et on voit de plus en plus de traitements pour des adénocarcinomes de risque intermédiaire favorable, voire défavorable dans les études. Ce phénomène est probablement dû au fait que la surveillance active se soit également développée ces dernières années, indiquée dans une majeure partie des cancers de faible risque, voire dans certains de risque intermédiaire faible, et déplaçant le "cursus" de la mise en traitement.

Comment ça marche ?

Cette technologie est une "thermothérapie", qui utilise des ultrasons, convergents et à haute intensité, afin de détruire les cellules "par le chaud".

Les ultrasons sont émis par un transducteur piézocomposite, inséré dans un ballon rempli d'un liquide réfrigéré anti-cavitation, qui émet ces ultrasons par salves de 4 à 6 secondes. Le transducteur est couplé à la sonde d'échographie, et donc inséré en trans-rectal.

La destruction tissulaire dans la zone cible va être le résultat d'une suite d'événements en chaîne. Tout d'abord, la convergence des ultrasons de haute intensité en un point focal va créer une nécrose de coagulation, la température va brutalement s'élever entre 85 et 100°C, provoquant une destruction des cellules. Puis, les salves successives vont mettre en vibration des microbulles de gaz intra-tissulaires, ce qui crée le phénomène de cavitation. Enfin, l'accumulation des salves va augmenter de manière importante la température au centre du

volume traité et cette chaleur va être diffusée sur quelques millimètres autour de la zone cible.

A noter que la lésion induite par un tir est de forme ellipsoïdale, et n'est pas centrée sur le point focal, mais légèrement décalée en direction du transducteur. Aussi, la diffusion de la chaleur sur quelques millimètres autour du volume cible va nécessiter de prendre par précaution des marges de sécurité notamment pour des lésions de l'apex, proche du sphincter, et des lésions postérieures, proche des bandelettes neuro-vasculaires, afin de limiter les effets secondaires.

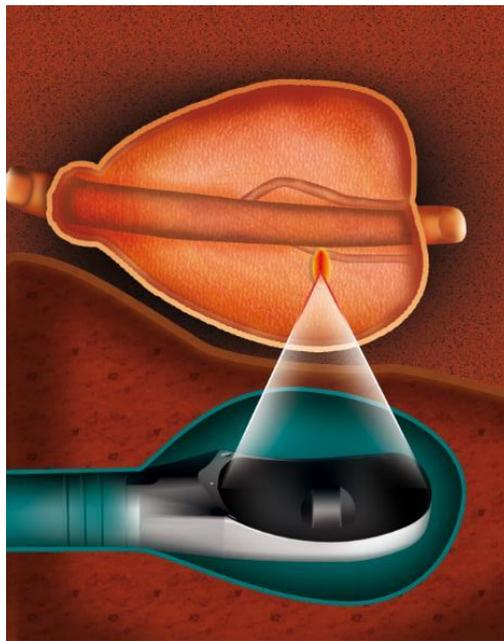


Figure 4: Illustration de la sonde HIFU

Comment se déroule l'intervention ?

Le geste se réalise sous anesthésie générale, en ambulatoire ou sur 24 heures avec une nuit d'hospitalisation selon le terrain du patient. En pré-opératoire, on demande aux patients de réaliser un lavement rectal et un ECBU, que l'on traite au moins 48h avant le geste s'il est positif.

Une fois endormi, le patient est sondé, puis on le positionne en décubitus latéral droit, en remontant les genoux à 90°, comme lors de la réalisation de biopsies prostatiques. On réalise un toucher rectal afin de préparer le rectum, puis on introduit progressivement une sonde intra-rectale composée de la sonde d'échographie, reliée au transducteur de thérapie, le tout entouré d'un liquide réfrigéré à l'intérieur d'un ballon.

Le ballon est progressivement gonflé sous contrôle visuel et échographique. Les repérages sont effectués, la technologie Focal One® permettant désormais une fusion entre l'IRM pré-opératoire et l'échographie. Les zones à traiter sont sélectionnées, puis le traitement est lancé. Durant toute l'intervention, il y a moyen de contrôler la paroi rectale, d'annuler ou de modifier les zones à traiter. En fin d'intervention on peut visualiser la zone traitée grâce à l'échographie de contraste, qui va montrer une zone dévascularisée.

Le patient gardera sa sonde vésicale 5 jours environ.



Figure 5 : Illustration de la machine Focal One® et de son installation

Les différentes études seront détaillées dans la discussion.

Autres thérapies focales

Le principe reste le même, à savoir un traitement partiel de la prostate, sur une zone définie en fonction des biopsies ciblées sur l'IRM, mais l'énergie utilisée va être différente selon les techniques.

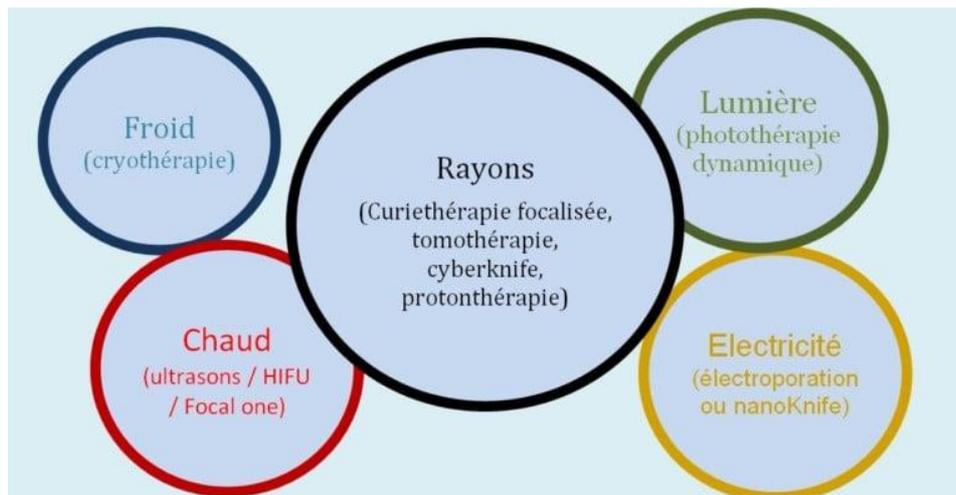


Figure 6 : Les différentes énergies utilisées en thérapie focale

L'HIFU est la seule qui s'effectue par voie trans-rectale.

Concernant la majorité des thérapies détaillées ci-dessous, le repérage s'effectue par échographie trans-rectale voire sous contrôle IRM si la technologie est compatible, et le geste est réalisé par voie trans-périnéale, à l'aide d'une grille comme illustrée ci-dessous.

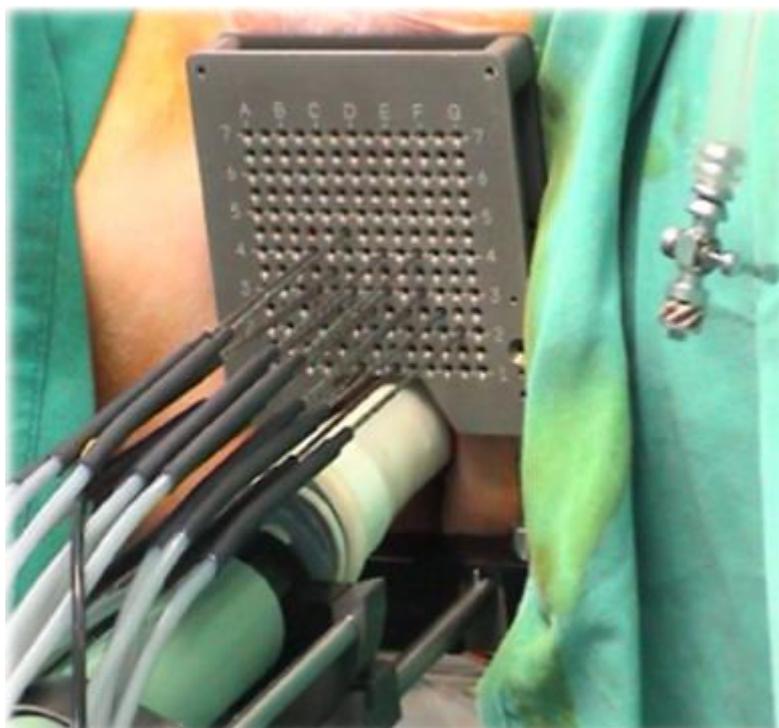


Figure 7 : Illustration de la voie trans-périnéale

Cryothérapie

Il s'agit d'une thérapie également, mais cette fois-ci par le froid.

Sous contrôle échographique, on introduit par voie trans-périnéale des "cryodes" au niveau de la zone cible de la prostate, qui sont des sondes de refroidissement connectées à une bouteille de gaz de type Argon, via lesquelles on va transmettre une température inférieure à -40°C , au cours de 2 cycles de 10 minutes, espacées par un autre cycle de 10 minutes également qui permettra un réchauffement, passif ou actif. Suite à cela, des mécanismes intra et extra-cellulaires vont aboutir à la destruction des cellules.

Une diffusion peut se faire jusqu'à 10mm autour de la zone cible, avec une destruction des tissus sains dès -15°C , cela impose des précautions pour les lésions à l'apex ou postérieures (préservation sphincter et bandelettes vasculo-nerveuses). Il y a possibilité de protéger l'urètre en faisant circuler des irrigations d'eau chaude à travers la sonde vésicale. Aussi, de nouveaux appareils se développent, transmettant rapidement après l'intervention un gaz afin de dégeler, comme l'hélium.

L'étude de Shah et al (51), prospective sur 122 patients dont 71% étaient de risque intermédiaire, et 28% de haut risque, avec un suivi médian de 27,8, retrouvait des résultats oncologiques satisfaisants avec une survie sans retraitement radical de 90,5% à 3 ans; si on prenait en compte les cryothérapies de rattrapage, ce taux de survie sans retraitement était de 83,5% à 3 ans (90% chez les patients de risque intermédiaire, et 68% chez les patients de haut risque). Le taux de survie sans métastase à 3 ans était de 98%. A noter que les biopsies de contrôle n'étaient pas systématiques, et réalisées seulement si suspicion de récurrence sur les PSA et IRM de suivi : 24% des patients ont bénéficié de biopsies dont 70% ont retrouvé un cancer cliniquement significatif (ISUP > 1), soit 16% des patients traités. Un PSA initial < 10 ng/mL était associé à un meilleur taux de survie sans retraitement, de manière significative. Concernant les résultats fonctionnels, 6% des patients ont présenté une incontinence transitoire à 3 mois, avec 0% d'incontinence à 6 mois, et 83,8% des patients qui présentaient une fonction érectile satisfaisante en pré-opératoire l'ont conservée. Seulement 1,6% d'effets indésirables graves ont été rapportés, et il s'agissait de traitements endoscopiques.

Curiothérapie focalisée

Il s'agit du même mécanisme dont on a parlé précédemment, sauf que cette fois-ci, en transpérinéal toujours et sous contrôle échographique, on va sélectionner seulement une seule zone de la prostate. Certaines équipes font leur implantation sous contrôle IRM, comme l'équipe de King et al (52).

Dans cette étude, incluant 354 patients de risque très faible (40%), faible (39%) et intermédiaire (21%, dont 32% présentant des caractéristiques défavorables), avec un suivi médian de 8,6 ans, on retrouvait une survie sans récurrence biologique selon les critères de Phoenix (PSA nadir + 2ng/mL) de 77,2%, 51,3% et 28,4% à 10 ans, respectivement pour les patients de risque très faible, faible, et intermédiaire. Avec des critères de récurrence "modifiés" (PSA nadir +2ng/mL avec une augmentation du taux de PSA>0,75ng/mL par an), on obtenait des taux à 84,8%, 72% et 49,7% à 10 ans. Le taux de récurrences locales sur biopsies, à 10 ans, était de 6,5%, 15,9% et 22,5%, respectivement. Enfin, le taux de métastases, à 10 ans, était de 0,8%, 3,5% et 8,2%. On observait de manière significative, des taux de récurrences et d'apparition de métastases plus élevés chez les patients de risque faible, et de risque intermédiaire, en comparaison à ceux de très faible risque. Il n'y avait pas de DS entre les groupes cependant concernant le taux de survie spécifique. Le gros biais de cette étude réside dans le fait que certains patients aient bénéficié de radiothérapie avant traitement, et de l'adjonction d'une hormonothérapie lors du suivi.

Les résultats fonctionnels étaient très bons d'un point de vue urinaire, avec seulement des épisodes d'urétrites rapportés, sans épisode de rétention urinaire, sans complication grave, et d'un point de vue érectile, avec une érection conservée chez 82% des patients non impuissants en pré-opératoire, dans l'étude de Prada et al(53). Il n'y avait pas non plus d'effet secondaire digestif rapporté.

Tomothérapie/photonthérapie

C'est une radiothérapie mais de manière focale, où des rayons à haute dose, en condition stéréotaxique et hypofractionnée, vont être transmis, sur un volume minimum de 2cm³, avec des marges de 5mm en antéro-latéral et 3mm en postérieur.

Photothérapie dynamique

La destruction des cellules va résulter d'interactions entre l'oxygène des tissus cibles, une lumière transmise par des fibres placées en intra-prostatiques par voie transpérinéale sous contrôle échographique, et un agent photosensible pris par le patient, en per os ou en IV, comme la padeliporfine par exemple. Il faut respecter 5mm entre chaque fibre, et 5mm de marge de sécurité également entre les fibres et la capsule, l'urètre ou encore le sphincter. Chaque centimètre de fibre activée va induire une zone de nécrose d'environ 0,8 à 1cm³.

L'étude d'Azzouzi et al (54) qui compare cette thérapie focale à la surveillance active, sera détaillée dans la discussion.

Laser

Ce traitement permet un contrôle per-opérateur par IRM.

Il s'agit d'une thermothérapie, où une fibre optique contenant un laser à diodes, qui émet à une longueur d'onde de 980nm, associé à un cathéter de refroidissement, insérée en intra-prostatique, va générer une coagulation par chauffage rapide du tissu cible.

Les études actuelles, de faibles effectifs avec de courts suivis, rapportent les résultats de ce traitement dans les cancers de prostate de risque faible et intermédiaire. Concernant les résultats oncologiques, on retrouvait du cancer cliniquement significatif (ISUP >1) sur 7,4% seulement des biopsies de contrôle dans l'étude d'Egger et al (55), la cohorte étant composée de 27 patients dont 85% avaient des biopsies initiales de score ISUP 1, et 93% avaient un stade T clinique T1c. Dans l'étude de Natarajan et al (56) qui ne comportait que 8 patients, 50% des biopsies retrouvaient du CSC dans la zone traitée ou en tissu adjacent à celle-ci. Concernant les résultats fonctionnels, on observait une absence d'incontinence, 8% de RAU en post-opératoires, l'absence d'effets indésirables graves, l'absence de différence significative dans les scores IPSS et scores de qualité de vie jusqu'à 2 ans après traitement, ainsi que dans les scores de dysfonction érectile SHIM à partir de 12 mois et jusqu'à 2 ans post-traitement. (55,56)

Electroporation irréversible (IRE)

L'énergie utilisée est le courant électrique, qui va entraîner la mort cellulaire. Le générateur de courant, via les aiguilles insérées en intra-prostatiques, va générer un courant de haut voltage et faible intensité, sans variation thermique.

L'étude de Blazevski et al (57) est la plus grande cohorte actuellement, avec 123 patients de risques faible et intermédiaire, dont 91% de risque intermédiaire, dont 18,7% avec des biopsies initiales de score ISUP 3. Le suivi médian était de 36 mois, avec 83% de biopsies de contrôle réalisées, retrouvant 9,8% de cancer cliniquement significatif (>ISUP1) en zone traitée, et 12,7% de CSC en zone non traitée. 9,6% des patients ont bénéficié d'une seconde IRE et 4,8% ont reçu un traitement radical. La survie sans retraitement radical, à 3 ans, était de 96,75%. On rapportait également une survie sans métastase à 98,5% à 3 ans. Concernant les résultats fonctionnels, absence d'effets indésirables graves, environ 22% de complications grade 1, et 9% de grade 2, 8,6% d'incontinence transitoire par urgenturie, résolutive à 12

mois, 98,8% d'incontinence relative (pas de port de protection), et 93,3% d'incontinence absolue (absence de fuite), à 12 mois. 76% des patients ayant une fonction érectile conservée en pré-opératoire, étaient dans la même situation en post-opératoire.

Objectifs et rationnel de l'étude

Le partage de notre expérience de la thérapie focale, par HIFU Focal One ®, dans le traitement des cancers de prostate de risque faible et intermédiaire, a pour objectif de :

- évaluer l'efficacité de l'HIFU focal en prenant en compte le taux de retraitement
- mieux définir la population cible de ce traitement, en recherchant notamment des facteurs pré et per-opératoires prédictifs d'échec du traitement
- mieux définir également les conditions de suivi qui doivent être appliquées afin de s'assurer du bon contrôle oncologique de la maladie
- à plus grande échelle, permettre la réalisation de recommandations officielles sur les indications et le suivi de la thérapie focale, dans le traitement du cancer de prostate.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique, dont la cohorte se compose de patients du CHU de Bordeaux et du centre universitaire de santé Mc Gill, à Montréal. Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective.

Concernant les patients du CHU de Bordeaux, nous avons sélectionné tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par Focal One ® entre novembre 2014 et décembre 2019 soit 142 patients. Nous avons exclu les patients pour qui il s'agissait d'un traitement de rattrapage soit 38 patients, ceux dont les biopsies initiales pré-opératoires retrouvaient un adénocarcinome prostatique d'ISUP>3 (2 patients), ceux qui avaient bénéficié d'un traitement subtotal de la glande (19 patients), et enfin ceux pour lesquels nous avons un suivi inférieur à 12 mois (8 patients). Le nombre de patients inclus dans l'étude est donc de 75 patients.

Concernant les patients de Mc Gill, nous avons récupéré les données de 62 patients traités entre mai 2015 et décembre 2018. Les critères d'exclusion étaient: un antécédent de traitement par radiothérapie ou hormonothérapie, un traitement > à 50% du volume prostatique, un ISUP>3 sur les biopsies initiales, un suivi inférieur à 12 mois.

Tous ces patients avaient bénéficié d'une IRM et de biopsies ciblées et standardisées, réalisées par voie trans-rectale. Les résultats des biopsies devaient être concordants avec la localisation de la lésion sur l'IRM.

Notre critère de jugement principal était le taux de retraitement, et l'étude de la survie sans retraitement à l'aide d'une courbe de Kaplan Meier, avec un intervalle de confiance à 95%.

Une régression logistique a été réalisée afin de rechercher des facteurs pronostiques pré et per-opératoires de retraitement. Les facteurs étudiés étaient : l'âge, le taux de PSA, le stade T clinique, le score ISUP sur les biopsies initiales, le nombre de BP réalisées, le nombre de BP positives, le nombre de BP positives dans le lobe atteint, le volume prostatique, le délai entre les BP et le traitement par HIFU, le type de traitement à savoir hémi-ablation ou traitement focal, le pourcentage de volume traité.

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes, avec une comparaison des courbes de survie sans retraitement selon le test de log rank, pour les facteurs suivants : taux de PSA pré-opératoire > ou < à 8ng/mL, volume prostatique traité > ou < 30% de la glande, volume prostatique initial > ou < à 50cc, hémi-ablation en comparaison à traitement focal, et

enfin patients de score ISUP 1 en comparaison à ceux de score ISUP 2, puis à ceux de score ISUP 3. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Enfin, nous avons étudié les résultats fonctionnels, et la survenue d'événements indésirables graves (considérées équivalents aux effets indésirables de grade 3 dans la classification de Clavien-Dindo, à savoir ceux nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique, ou radiologique).

Résultats

La cohorte se composait de 137 patients. L'âge médian était de 63,6 (+/- 7,2) ans, le PSA moyen était de 7 (+/- 2,6) ng/mL, le volume prostatique de 49,6 (+/- 20,5) cc; le stade T2a était prédominant (48,8%) avec 8,8% de T2c, le score ISUP 2 également (45,3%) avec 18,2% d'ISUP 3. 38,7% des traitements consistaient en une héli-ablation et 61,3% des patients étaient des traitements plus focaux. Le suivi médian était de 25,5 mois.

Tableau 1 : Caractéristiques pré et per-opératoires des patients n=137	
Age (années)	63,6 (\pm 7,2) [56,4 - 70,8]
PSA au diagnostic (ng/mL)	7 (\pm 2,6) [4,4 - 9,6]
Stade TNM	
T1c	38 (30,4%)
T2a	61 (48,8%)
T2b	15 (12%)
T2c	11 (8,8%)
Nombre de biopsies	13 (\pm 2,5) [10,5-15,5]
Nombre de biopsies positives	3 (\pm 1) [2 - 4]
Score ISUP	
ISUP 1	50 (36,5%)
ISUP 2	62 (45,3%)
ISUP 3	25 (18,2%)
Côté atteint	
Lobe droit	61 (44,8%)
Lobe gauche	55 (40,4%)
Bilatéral	20 (14,7%)
Volume prostatique sur IRM (cc)	49,6 (\pm 20,5) [29,1 - 70,1]
Délai entre biopsies et HIFU (mois)	4,3 (\pm 3,4) [0,9 - 7,7]
Type de traitement	
Héli-ablation	53 (38,7%)
Focal	84 (61,3%)
Pourcentage de volume traité (%)	28,3 (\pm 11,5) [16,8 - 39,8]

76,6% des patients ont réalisé les biopsies de contrôle dans l'année post-traitement. 59% de ces biopsies de contrôle étaient positives, et 21,8% retrouvaient un cancer de prostate significatif (CSC), c'est-à-dire de score > ISUP 1, dont 19% dans le lobe traité. On retrouvait majoritairement des biopsies de score ISUP 2 (26%) mais également 8% de score ISUP 3, 5% d'ISUP 4 et 5% d'ISUP 5.

A noter qu'il y avait 6,6% de biopsies positives avec un cancer significatif dans le lobe non traité, dont une avec un score ISUP 5.

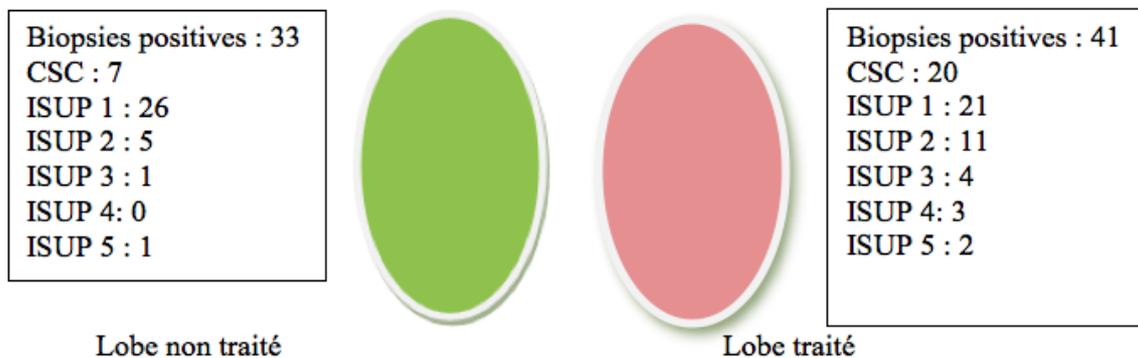


Figure 1 : résultats des biopsies de contrôle

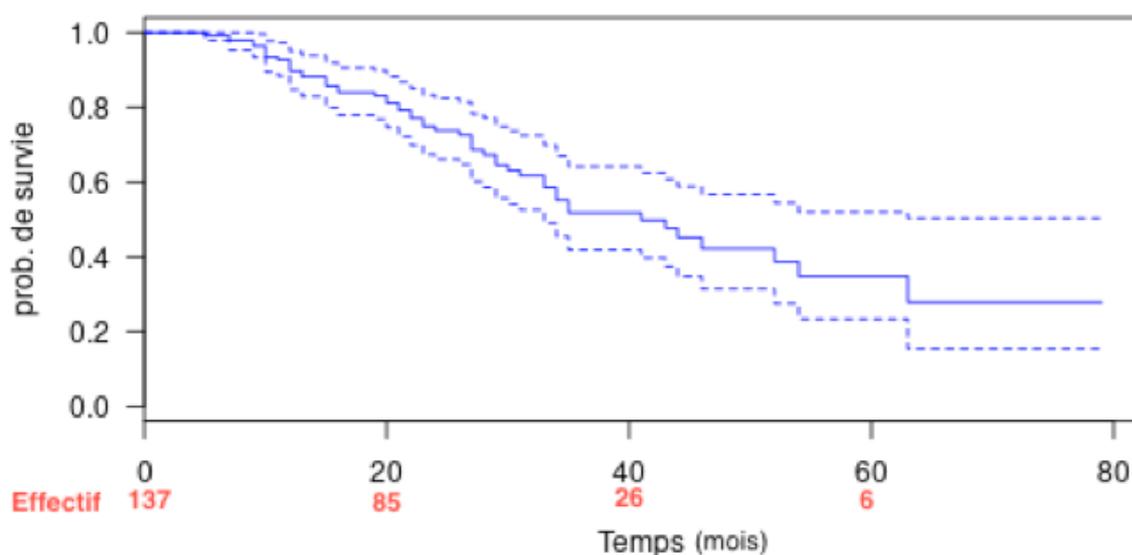
Nous n'avons observé aucun décès dans notre étude, le taux de survie globale étant de 100%.

Concernant l'évolution métastatique, nous avons observé une suspicion d'atteinte ganglionnaire sur TEP choline avant retraitement chez 4 patients. La survie sans évolution métastatique était donc de 97% à 24 mois, et de 83% à 60 mois.

Le taux de retraitement dans cette étude était de 37,2% dont 31,4% de traitements radicaux.

Selon une courbe de Kaplan Meier, la survie sans retraitement à 24 mois était de 74%.

Si on ne prenait en compte que les retraitements par traitements radicaux, et non les HIFU de rattrapage, on obtenait un taux de survie sans retraitement de 77% à 24 mois.



Courbe 1 : Survie sans retraitement selon Kaplan Meier

Afin d'illustrer les différences d'indications et de modalités des traitements de rattrapage, nous avons étudié un peu plus dans le détail ces éléments dans notre étude.

65 % des retraitements étaient dus à un cancer de prostate significatif (Gleason ≥ 7) sur les biopsies de contrôle, 13% faisaient suite à une élévation progressive du PSA (traitement de rattrapage par radio-hormonothérapie). Enfin, 11% de nos patients retraités avaient des biopsies retrouvant du Gleason 6 du côté controlatéral (considéré dans notre étude comme cancer non significatif); ces patients ont été traités par prostatectomie, et étaient majoritairement des patients traités en 2015, au début de la pratique dans le service du CHU de Bordeaux. De nos jours, ces patients auraient tendance à être surveillés.

Aussi, 1 patient dans la cohorte de Bordeaux a été surveillé malgré un score ISUP 2 sur les biopsies, et 1 patient de Mc Gill également, chez qui les biopsies retrouvaient un score ISUP 3. Tous les autres patients ayant eu des biopsies positives pour un cancer de prostate significatif ont bénéficié d'un traitement de rattrapage.

Concernant les modalités du traitement de rattrapage, radical ou non (nouvel HIFU), il y avait également une différence entre les centres : dans notre étude, à Mc Gill il y avait une plus forte tendance à la réalisation d'HIFU de rattrapage par rapport à Bordeaux (26% des traitements de rattrapage à Mc Gill contre 10% à Bordeaux).

Afin de définir également au mieux des recommandations pour le suivi de ces patients traités par thérapie focale, nous avons étudié différents éléments chez nos patients retraités.

Concernant le taux de PSA post-opératoire, la moyenne de la différence entre le PSA initial et le PSA nadir après traitement est de 3,74 ng/mL pour l'ensemble de la cohorte, et de 3,57 ng/mL chez les patients retraités. Il n'y avait pas de différence significative chez les patients retraités. Aussi, sur les 54 patients retraités, seulement 16 soit 30% avaient une récurrence biologique selon les critères de Phoenix (PSA nadir + 2ng/mL). La surveillance uniquement sur le taux de PSA semble insuffisante.

Cependant, 39 soit 72% des patients qui ont bénéficié d'un retraitement, avaient une lésion suspecte sur l'IRM prostatique de suivi. Cet argument est en faveur de son utilisation dans le suivi du traitement par HIFU

Un test de régression logistique a été réalisé à la recherche de facteurs pré et per-opératoires prédictifs de retraitement.

L'analyse univariée ne retrouvait pas de facteur significatif, seulement une tendance à un taux de retraitement plus élevé chez les patients traités sur de faibles volumes ($p=0,13$), et chez les patients pour qui le PSA pré-opératoire était plus élevé ($p=0,21$).

Variables	OR [95% CI]	p value
<i>Caractéristiques pré-opératoires</i>		
Age	0.97 [0.93-1.02]	0,33
PSA pré-op	1.08 [0.95-1.25]	0,21
Stade cT	1.01 [0.67-1.52]	0,93
Score ISUP	1.08 [0.66-1.75]	0,75
Nombre de BP	0.99 [0.89-1.01]	0,88
Nombre de BP +	1.10 [0.9-1.34]	0,33
Volume prostatique	0.99 [0.97-1.00]	0,32
Nombre de BP + dans le lobe atteint	0.96 [0.58-1.56]	0,87
Délai entre les BP et l'HIFU	1.00 [0.90-1.11]	0,85
<i>Caractéristiques per-opératoires</i>		
Type de traitement (hémi ou focal)	0.69 [0.33-1.41]	0,32
Pourcentage de volume traité	0.97 [0.94-1.00]	0,13

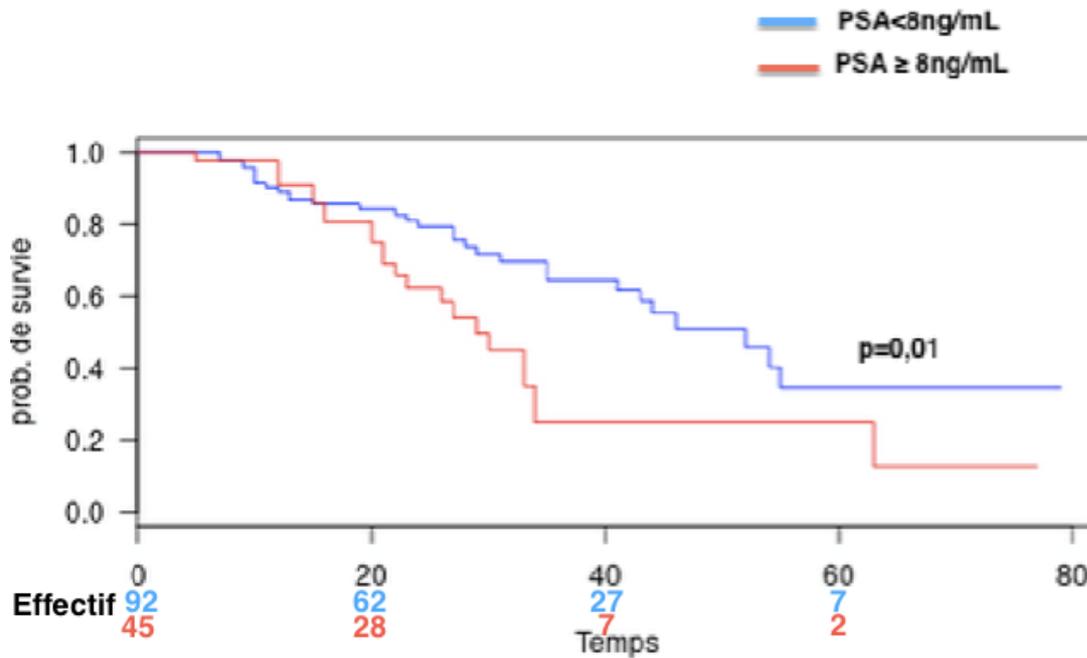
Tableau 2 : résultats de l'analyse univariée.

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes, avec comparaison selon log rank.

Considérant les "tendances" retrouvées par l'analyse univariée, nous avons analysé les courbes de survie sans retraitement en fonction du PSA pré-opératoire.

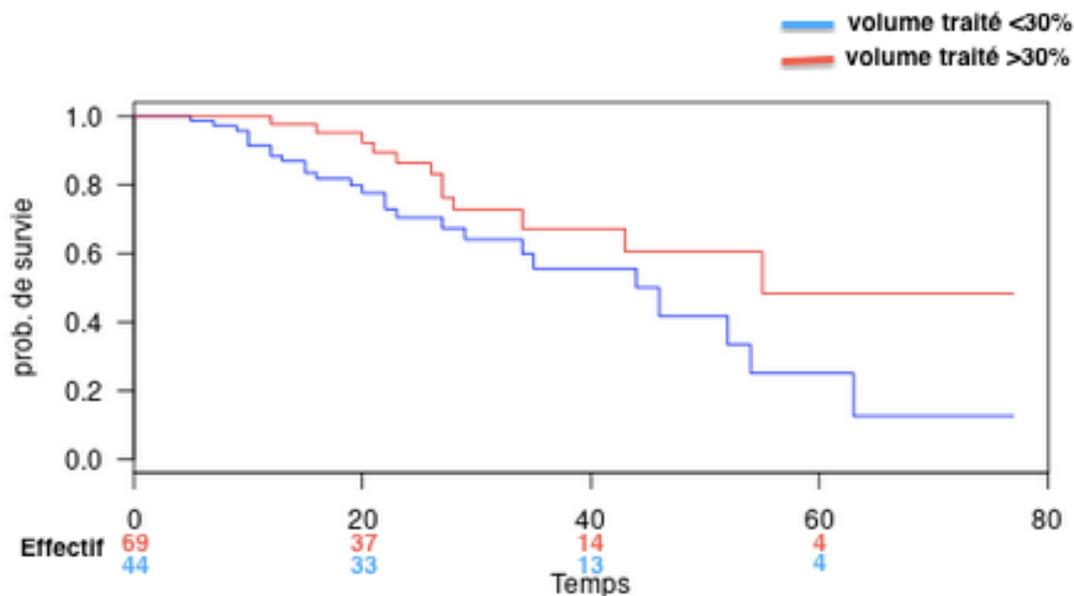
Une première analyse comparant les patients qui avaient un PSA <10 ng/mL à ceux ayant un PSA \geq 10 ng/mL ne retrouvait pas de différence significative (DS) entre les deux groupes, mais nous avons très peu de patients avec un PSA \geq 10ng/mL dans cette étude (15 patients/137).

En choisissant une limite de PSA à 8ng/mL, avec 45 patients ayant un PSA \geq 8ng/mL, on retrouvait une DS, avec une survie sans retraitement plus élevée chez les patients ayant un PSA initial <8ng/mL ($p=0,01$)



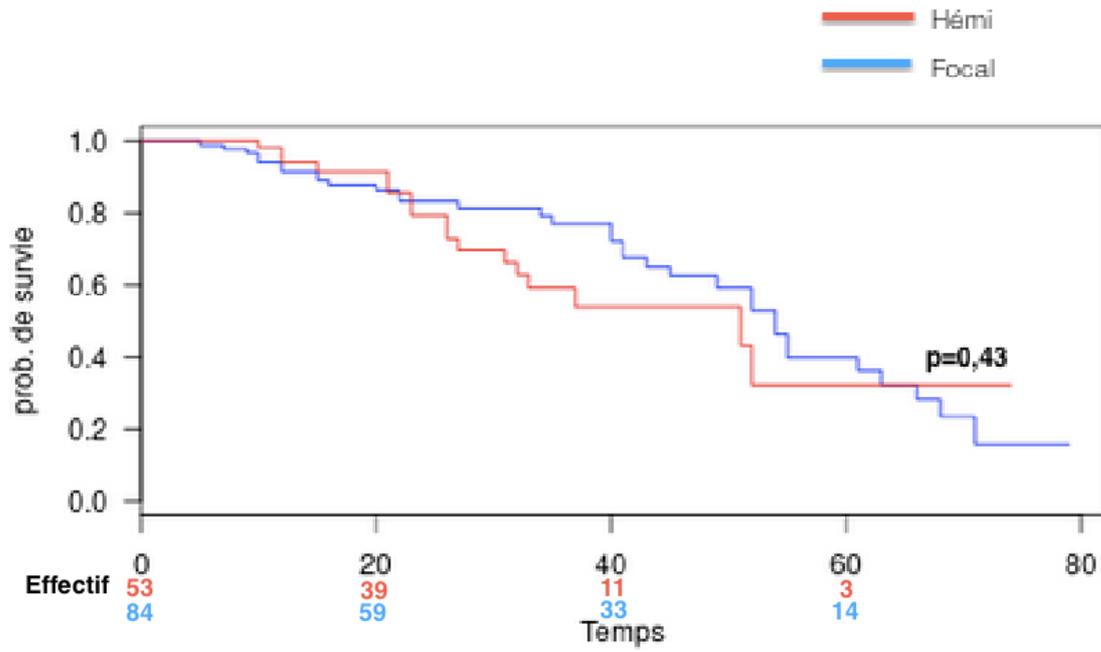
Courbe 2 : Analyses en sous-groupes : Comparaison des taux de survie selon le taux de PSA pré-opératoire.

Concernant ensuite le pourcentage de volume traité, en comparant les patients dont le volume traité était <30% de la glande, à ceux dont le volume traité était ≥ 30% (44 patients/113), nous ne retrouvons pas de différence significative, mais des courbes confirmant cependant une forte tendance à une meilleure survie sans retraitement chez les patients avec un volume ≥30% traité, avec un petit p à 0,06.



Courbe 3 : Analyses en sous-groupes : comparaison des courbes de survie selon le volume prostatique traité.

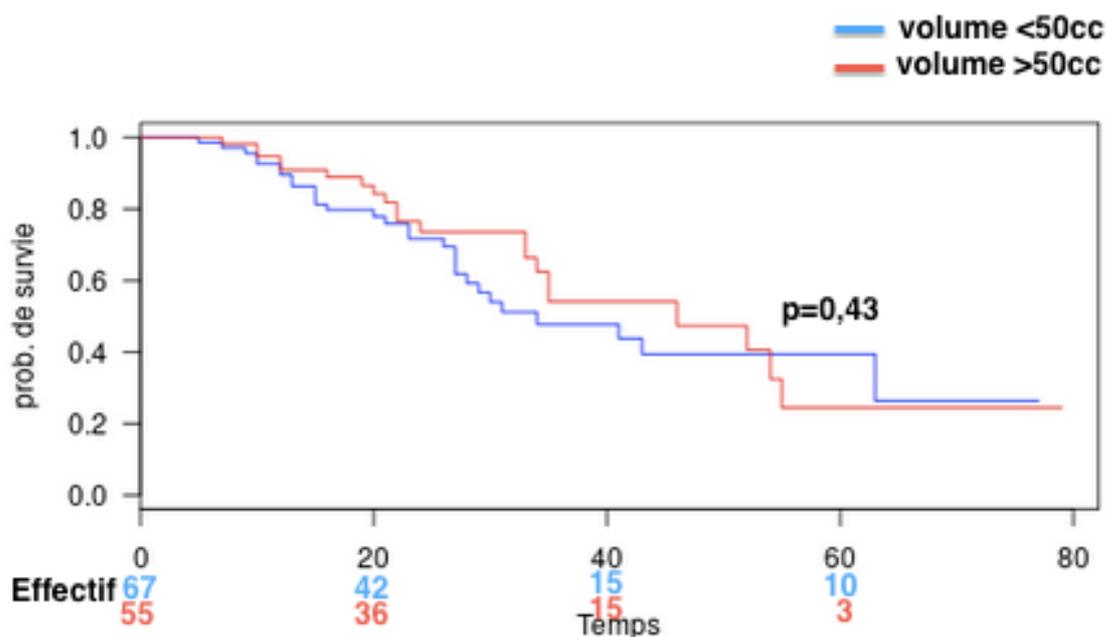
L'analyse consistant à rechercher une différence de survie sans retraitement chez les patients traités par héli-ablation, en comparaison à ceux traités par traitement focal ne retrouve cependant pas de différence significative ($p=0,43$).



Courbe 4 : Analyses en sous-groupes : comparaison des survies des patients traités par héli-ablation versus focal.

Nous avons également réalisé une analyse en sous-groupes en fonction du volume prostatique initial, $< 50\text{cc}$ ou $\geq 50\text{cc}$, ce facteur étant souvent pris en compte à l'inclusion des patients, dans certaines études.

Nous n'avons pas trouvé de DS en terme de survie sans retraitement entre les 2 groupes, avec 54 patients/127 présentant un volume $\geq 50\text{cc}$, et un $p=0,43$.



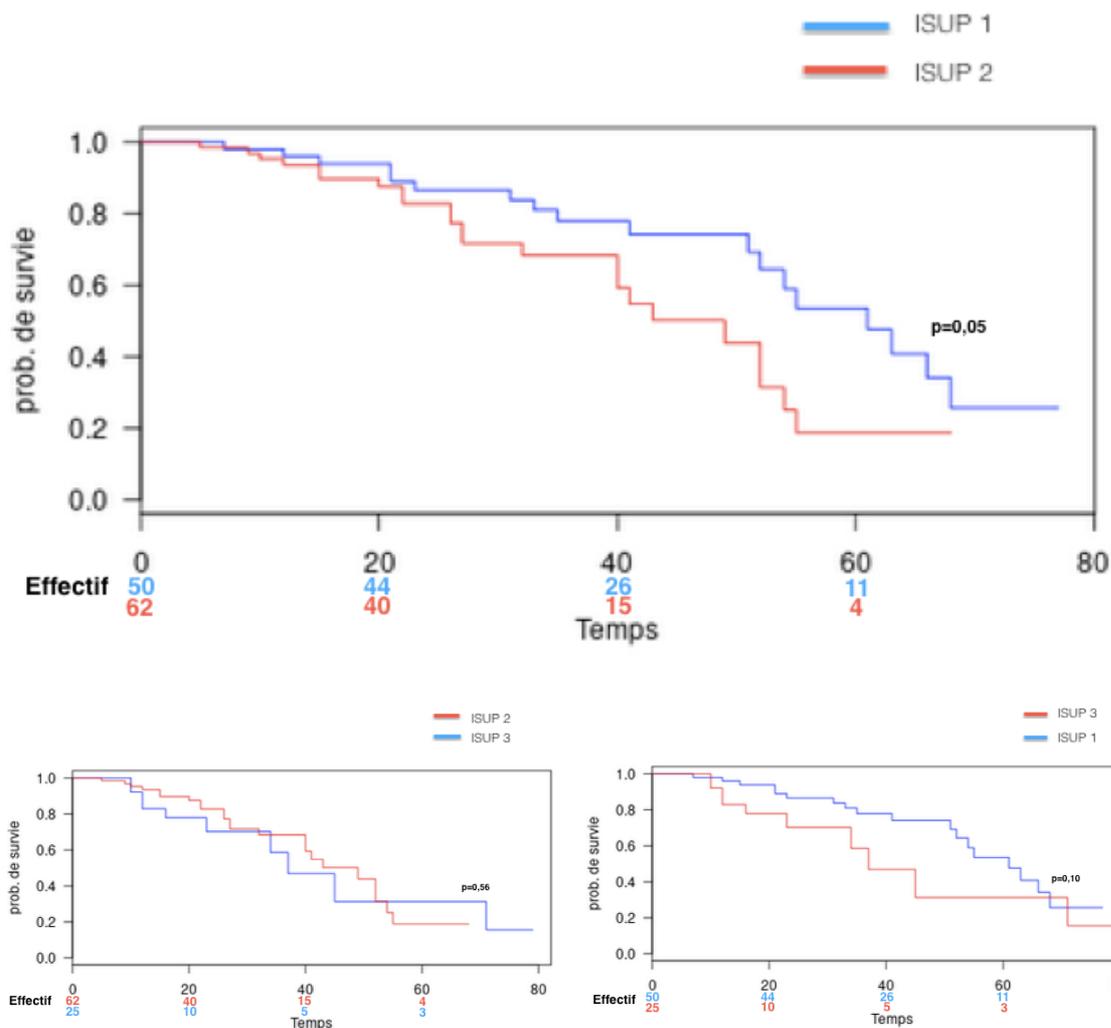
Courbe 5: Analyses en sous-groupes : comparaison des courbes de survie en fonction du volume prostatique initial.

Nous avons réalisé une dernière analyse en sous-groupes en fonction du score ISUP présent sur les biopsies initiales.

Les analyses retrouvent une différence significative sur le taux de retraitement entre les patients ISUP 1 en comparaison à ceux de score ISUP 2, avec un taux de retraitement plus important chez les patients présentant un adénocarcinome prostatique ISUP 2, avec un $p < 0,05$.

Cette différence n'est pas retrouvée lors de la comparaison des patients de scores ISUP 2 et ISUP 3 ($p = 0,56$). Cependant, le pourcentage de patients ISUP 3 dans notre cohorte est faible (25 patients/137), et la puissance insuffisante afin de pouvoir conclure. Ceci se confirme notamment avec l'analyse entre les patients de score ISUP 1 et ceux de score ISUP 3 qui ne retrouve pas de différence significative non plus concernant le taux de retraitement (tendance seulement à de meilleurs résultats chez les patients ISUP 1, $p = 0,10$).

Ce faible pourcentage de patients de score ISUP 3 explique probablement le fait que l'on se retrouve en contradiction avec l'analyse univariée (cf tableau 2), qui n'identifiait pas le score ISUP comme un facteur prédictif de retraitement.



Courbes 6: Analyses en sous-groupes : Comparaison des courbes de survie en fonction du score ISUP présent sur les biopsies initiales.

Enfin, nous avons étudié les résultats fonctionnels.

En post-opératoire, les effets indésirables les plus fréquents étaient la rétention urinaire après retrait de la sonde vésicale, recueillie chez 16% des patients; les infections du tractus urinaire, sous forme notamment de prostatite ou d'orchite, ayant nécessité la mise sous antibiothérapie, ont eu lieu chez 16,8% des patients également. Parmi eux, 5% ont présenté ces deux événements dans le même temps.

Une incontinence transitoire avec des urgencies a été recueillie chez 8% des patients, en post-opératoire. Un seul patient a présenté une incontinence persistante, et très invalidante, ayant nécessité une prise en charge chirurgicale, mais cette incontinence urinaire était déjà présente en pré-opératoire.

5,8% des patients ont présenté une sténose urétrale, effet indésirable grave car ayant nécessité un traitement endoscopique (1 patient sur 8) ou chirurgical (7 patients sur 8). Ces événements n'ont été rencontrés que chez des patients traités au CHU de Bordeaux.

Nous avons recueilli, à l'interrogatoire lors du recueil des données cliniques, une dysfonction érectile chez 21% des patients.

Discussion

Dans cette étude rétrospective, multicentrique, internationale, qui étudiait les résultats oncologiques et fonctionnels du traitement du cancer de la prostate localisé, de risque faible, et intermédiaire, par HIFU Focal one ®, nous avons montré que cette technique offrait des résultats oncologiques satisfaisants, avec une faible morbidité.

Nous avons retrouvé un taux de survie globale de 100%, une survie sans évolution métastatique de 97%, et une survie sans retraitement de 74%, le tout à 24 mois, pour un suivi médian de 25,5 mois dans cette étude.

La réalisation de biopsies de contrôle dans l'année suivant le traitement, chez 76,6% de nos patients, a retrouvé 21% de biopsies positives pour un cancer de prostate significatif, dont 19% dans le lobe traité. Cet élément est en faveur de la réalisation systématique de ces biopsies dans le suivi des patients traités par traitement focal, car le taux de biopsies positives n'est pas négligeable, et a conduit à 20% de retraitement.

L'analyse univariée n'a pas retrouvé de facteur prédictif de retraitement, mais les analyses en sous-groupes ont montré une différence significative sur la survie sans retraitement, chez les patients présentant un score ISUP 1 sur les biopsies initiales en comparaison aux biopsies de score ISUP 2, et chez les patients avec un PSA initial inférieur à 8ng/mL. On retrouvait également une très forte tendance à une meilleure survie sans retraitement chez les patients avec un volume traité supérieur à 30% de la glande, sans cependant retrouver de différence entre les types de traitements, à savoir hémi-ablation et focal.

Enfin, seulement 5,8% d'effets indésirables graves ont été rapportés, moins de 1% d'incontinence au long terme, et 21% de dysfonction érectile, résultats très satisfaisants en comparaison aux taux rapportés dans l'introduction concernant les traitements radicaux.

Littérature

Afin de comparer les résultats oncologiques et fonctionnels, nous avons sélectionné les études nous paraissant les plus pertinentes parmi la littérature actuelle.

L'étude de **Crouzet et al. de 2013** (47) est une étude prospective monocentrique qui étudiait les résultats oncologiques et fonctionnels d'un traitement par HIFU sur la glande entière, incluant 1002 patients traités entre 1997 et 2009. Les patients inclus devaient avoir un cancer localisé, un PSA < 30ng/mL, et bénéficiaient d'une RTUP si le volume prostatique était

supérieur à 30cc; le score de Gleason n'entrait pas en compte dans les critères d'inclusion, et 45% des patients étaient classés en risque intermédiaire, et 17% en risque élevé, selon d'Amico, avec une moyenne d'âge de 71 ans et un suivi moyen de 6,4 ans.

Des biopsies de contrôle étaient réalisées, 77% dans l'étude, dont 37% étaient positives (sans distinction entre cancer significatif ou non), et il y avait 21,2% de récurrences biologiques selon les critères de Phoenix (PSA nadir+2ng/mL).

Au total, on observait 37% de retraitement radical, qui consistaient en de la radiothérapie ou de l'hormonothérapie, voire chimiothérapie. Cependant ce taux de retraitement ne prenait pas en compte les patients qui bénéficiaient d'une seconde voire troisième session d'HIFU, si les biopsies restaient positives, sans évolution métastatique. Au total 38% des patients ont bénéficié d'un second HIFU, et 2% d'un troisième.

La survie sans récurrence biologique à 5 et 8 ans chez les patients de risque faible, intermédiaire, et haut risque, était respectivement de 86-76%, 78-63%, et 68-57% ($p < 0,001$). Les facteurs prédictifs de récurrence biologique en analyse multivariée étaient un PSA initial > 4 ng/mL et un score de Gleason ≥ 8 .

L'un des biais de cette étude résidait dans le fait que 39% des patients avaient bénéficié d'une hormonothérapie avant HIFU.

Concernant la morbidité, on observait un taux d'incontinence grade 1 de 18,7% mais en baisse avec l'amélioration de la technologie Ablatherm, avec un taux de 23,8% avant 2000 contre 14,6% entre 2005 et 2009. De la même manière, les taux de sténoses urétrales sont passés de 34,9% à 5,9%, avec une moyenne à 9% dans l'étude. On relevait seulement 0,4% de fistule uréthro-rectale. Il y avait 3,9% d'infections urinaires et 7,6% de RAU en post-opératoire.

Cette étude, malgré un traitement de la glande entière comme cela se faisait lors des débuts de l'HIFU, retrouve un taux de retraitement radical similaire à notre étude, avec un critère de retraitement principalement basé sur la récurrence biologique. Cependant, dans l'optique d'un traitement focal, la récurrence biologique est plus difficile à évaluer car le nadir du PSA sera différent pour chaque patient, selon le PSA initial, le volume traité, etc. La morbidité restait non négligeable mais on notait une franche diminution des effets secondaires notamment sur la continence, et les sténoses urétrales, au fur et à mesure des améliorations de la technologie Ablatherm.

L'étude de **Feijoo et al de 2015** (48) est une étude prospective, unicentrique, qui étudiait le taux d'échec, après héli-ablation, chez 67 patients traités entre juillet 2009 et décembre 2013. Les patients avaient une moyenne d'âge de 70 ans, un PSA <15ng/mL, un score ISUP 2 au maximum (86% de ISUP 1), et le suivi médian était de 12 mois.

94% de biopsies de contrôle ont été réalisées la première année. 25,4% étaient positives, dont 14,9% dans le lobe traité, et on rapportait 9,7% de récurrence biologique. Il est important de noter qu'il n'y avait pas de distinction entre un cancer de prostate significatif, ou non, et les biopsies retrouvant du score Gleason 6 étant considérées comme positives.

On ne relevait que 2 effets secondaires de grade 3, des sténoses urétrales ayant nécessité une révision de loge.

Cette étude a le mérite d'être prospective mais reste de faible effectif, avec un suivi trop court pour pouvoir conclure sur les résultats oncologiques. Elle montre un taux d'échec non négligeable, mais ce taux se basait sur la présence de cancer sur les biopsies, qui étaient essentiellement de score ISUP 1; ces patients seraient seulement surveillés aujourd'hui.

L'étude de **Ahmed et al. en 2015** (58) est une étude prospective monocentrique qui incluait 56 patients ayant un PSA<20 ng/mL, un score de Gleason $\leq 7(4+3)$, et un stade T clinique < T3aN0M0. Il y avait 84% de patients de risque intermédiaire au total.

Le traitement était focal, réalisé par HIFU Sonablate, et le suivi consistait en un dosage du PSA, une IRM et des biopsies de contrôle à 6 mois, mais uniquement dans la zone traitée ; des biopsies du reste de la glande étaient réalisées seulement si suspicion IRM ou élévation du PSA.

Le traitement était réalisé uniquement sur la lésion "index", c'est à dire de score Gleason 6 sur plus de 5mm, ou de score de Gleason > 6 ; s'il y avait d'autres foyers, ils devaient être de score Gleason 6 et mesurer moins de 5mm. 75% des patients environ avaient 2 lésions ou plus, 70% avaient des lésions bilatérales.

Le critère de jugement principal était fonctionnel, avec des taux de continence "absolue" à 92,6% à 12 mois, et "relative" de 92,3% à 12 mois, et une érection "absolue" évaluée à 66,7% à 12 mois (avec augmentation de l'utilisation des IPDE5 de 12% à 42%) et "relative" chez 76,9% des patients. L'impact sur la qualité de vie était très léger, et seulement 5,4% d'effets secondaires graves ont été rapportés : il s'agissait de 3 révisions de loge pour des sténoses urétrales.

Concernant les biopsies de contrôle, réalisées chez 93% des patients, 84,6% ne retrouvaient pas de CSC, et 2 biopsies controlatérales seulement retrouvaient un CSC. 4 patients ont été traités par HIFU de rattrapage et 2 par radiohormonothérapie, soit 7% de retraitement.

Une fois encore, malgré l'avantage d'être une étude prospective, la cohorte est de faible effectif, avec un suivi médian à 12 mois seulement, certes cohérent pour répondre au critère de jugement principal, qui était fonctionnel dans cette étude, mais insuffisant pour analyser les résultats oncologiques. C'est l'une des premières études prospectives étudiant un traitement purement focal, avec la notion de lésion index et de foyers annexes non traités.

En comparaison avec notre étude, on retrouve un taux de retraitement plus faible, mais avec des biopsies uniquement ciblées sur la zone traitée, et un suivi de 12 mois seulement. Les résultats fonctionnels sont concordants, avec de bons résultats sur la dysfonction érectile et la continence.

L'étude de **Rischmann et al de 2016 (49)** est multicentrique, nationale, et inclus 111 patients pris en charge dans 10 centres français entre novembre 2009 et août 2014, par hémiablation avec la technologie Ablatherm. Les patients étaient exclus si le score ISUP était supérieur à 2 (74% d'ISUP 1), s'ils présentaient une lésion à moins de 6mm de l'apex ou moins de 5mm de la ligne médiane, et bénéficiaient d'une RTUP si la prostate était de volume supérieur à 50cc. Le critère de jugement principal était l'absence de cancer significatif sur les biopsies, considéré comme tout Gleason ≥ 7 , ou de score Gleason 6 sur plus de 3mm, ou si on avait plus de 2 biopsies positives quel que soit le score de Gleason.

L'âge moyen était de 64,8 ans, avec un suivi médian de 30,4 mois, sans aucun patient perdu de vue.

Sur les 91% de biopsies de contrôle réalisées, on retrouvait 12% de CSC et la survie sans traitement radical à 2 ans était de 89%.

Concernant les résultats fonctionnels, le taux de patients parfaitement continents à 12 mois était de 97% contre 99% à l'inclusion avec seulement une incontinence légère, grade 1, chez ces 3%. 78% des patients sans dysfonction érectile en pré-opératoire, avaient retrouvé leur état initial à 12 mois. 12,6% d'effets secondaires grade 3 ont été rapportés, parmi lesquels 5% de RAU post-opératoire, 5% d'hématurie macroscopique, 3% de rétention chronique, 1 sténose urétrale.

Avec un suivi médian légèrement supérieur au nôtre, sans perdu de vue, la survie sans retraitement est meilleure dans cette étude. Le taux de biopsies systématiques retrouve moins de cancer significatif que dans notre étude, (12% vs 22%) mais avec des caractéristiques pré-opératoires des patients moins agressives, notamment l'absence de patients ISUP 3, et 74% de patients ISUP 1 vs 32% dans notre étude. Il est également important de rappeler qu'il s'agit à 100% d'hémi-ablations, alors que nous avons un peu plus de 60% de traitement focal dans notre étude.

Le taux de RAU post-opératoire est plus faible que dans notre étude, ce qui est potentiellement dû à la réalisation de RTUP systématique pour les volumes prostatiques supérieurs à 50cc. Le reste des résultats fonctionnels est similaire, avec une continence conservée et une dysfonction érectile estimée aux alentours de 20% à 1 an.

L'étude de **Ganzer et al en 2017(50)**, est prospective, multicentrique, nationale avec une cohorte réalisée à partir de 5 centres allemands. 54 patients étaient inclus, avec un PSA<10 ng/mL, des BP unilatérales, moins de 30% de BP positives, un score \leq ISUP 2, une zone périphérique de moins de 40mm. Le suivi médian était de 17,4 mois, l'âge moyen de 63 ans, et on avait seulement 8% de patients avec un score ISUP 2.

96% de biopsies de contrôle ont été réalisées dans l'année, dont 8,2% retrouvaient du CSC dans le lobe traité, et 2% dans le lobe controlatéral. Le CSC correspondait à toute lésion de score ISUP 2 ou plus, ou à une lésion de score ISUP 1 de plus de 4mm.

En tout il y a eu 19,6% de traitement de rattrapage avec un temps moyen de 13,7 mois entre les 2 traitements.

Concernant les résultats fonctionnels, on retrouvait 27,5% de complications de grade Clavien-Dindo 1 dont 9% de RAU, 21,6% de complications grade 2 dont 16% d'infections du tractus urinaire. Un seul effet secondaire grave a été rapporté et il s'agissait d'une sténose urétrale. La fonction érectile était conservée chez 70% des patients, avec une hausse de 10% dans l'utilisation des IPDE5. On observait 5,9% d'incontinence, soit chez 3 patients, dont 1 qui présentait déjà une incontinence en pré-opératoire.

Le taux de retraitement est moindre que dans notre étude, mais avec des critères initiaux moins péjoratifs (92% ISUP 1, PSA<10 ng/mL), des traitements par hémi-ablation exclusivement, et un suivi moins long. De nouveau, cette étude est intéressante par son côté

prospectif et multicentrique, mais l'effectif est faible et le suivi insuffisant pour obtenir de vraies conclusions d'un point de vue oncologique.

L'étude de Mc Gill(59) regroupe 77 des patients étudiés dans notre cohorte. C'est une étude rétrospective monocentrique, qui avait pour objectif de démontrer le rôle des biopsies de contrôle systématiques après traitement par HIFU Focal One®.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 67 ans, un PSA<15ng/mL, un score ISUP initial à 2 (61%), 3 (31%) et 4 (6,5%) sur les biopsies, qui étaient positives de manière unilatérale (CSC considéré comme cancer de score \geq ISUP 2).

Le suivi médian était de 17 mois, et tous les patients ont bénéficié de biopsies de contrôle dans l'année suivant le traitement. 32% des biopsies retrouvaient du CSC, 27% dans le lobe traité, et 5% dans le lobe non traité, majoritairement de score ISUP 2 mais 5 biopsies retrouvaient un score ISUP 3, 2 de l'ISUP 4 et 1 de l'ISUP 5. L'analyse de régression logistique ne retrouvait pas de facteur prédictif de la présence de CSC sur les biopsies de contrôle. Tous les patients avec des biopsies positives pour du CSC avaient bénéficié d'un traitement de rattrapage, 19 par traitement radical et 5 par HIFU de rattrapage, soit pour rappel, 32% des patients.

La survie sans retraitement était de 92%, 71%, et 49% à 12, 24, et 36 mois respectivement pour les patients présentant un score ISUP 2 sur les biopsies initiales. Chez les patients de score ISUP 3 initial, elle était de 74%, 61% et 30% à 12, 24 et 36 mois.

Cette étude montre l'importance de la réalisation des biopsies de contrôle systématiques dans le suivi des patients traités par thérapie focale, sur l'ensemble de la glande. On retrouve effectivement un taux de biopsies positives pour un CSC non négligeable, de 30%, dont 5% dans le lobe non traité.

L'étude de **Guillaumier et al de 2018(60)** est une étude anglaise multicentrique, rétrospective, incluant 599 patients traités par traitement focal HIFU Sonablate, avec un score de Gleason entre 6 et 9, un stade T1c à T3bN0M0, et un PSA<30 ng/mL.

Le suivi médian était de 56 mois, 84% des patients étaient de risque intermédiaire ou de haut risque.

37% de biopsies de contrôle ont été réalisées durant le suivi, 13% retrouvaient une récurrence dans le lobe traité, 7% dans le lobe controlatéral, et 5% étaient positives de manière bilatérale. Les résultats oncologiques rapportaient une survie sans retraitement radical de 99%, 92% et 85% à 1,3 et 5 ans respectivement. La survie sans retraitement par second HIFU était de 98%, 84%, et 75% à 1,3 et 5 ans. Effectivement, on comptabilisait 121 HIFU de rattrapage soit 20% des patients, 45 traitements radicaux (7,5%) et 10 patients ont présenté une évolution métastatique.

Une analyse multivariée retrouvait un taux de PSA initial >10ng/mL et un stade T3 comme facteur pronostic d'échec (ratios à 1,04 et 3,06 respectivement).

Concernant les résultats fonctionnels, 10% d'effets secondaires graves étaient rapportés (9,6% d'interventions endoscopiques et 0,3% de fistule recto-urétrale). La continence était très bonne avec 98% de continence "absolue", et 80% de continence "relative" à 3 ans. Il n'y avait pas de données sur les taux de dysfonction érectile.

Cette étude retrouve des résultats oncologiques satisfaisants, malgré une cohorte avec des critères initiaux plutôt péjoratifs, et avec un long suivi médian (l'un des plus longs parmi les études actuelles). Cependant, le taux de biopsies de contrôle était faible, pouvant expliquer en partie le faible taux de retraitement. Malgré l'absence d'éléments sur les taux de dysfonction érectile, les résultats fonctionnels sont également très satisfaisants.

L'étude de **Johnston et al de 2019** (61) incluait 107 patients traités par Sonablate.

Les patients étaient exclus si la lésion était antérieure, sur une prostate de plus de 40cc.

Le suivi médian était de 30 mois, 66% des patients étaient de risque intermédiaire, 50% des patients ont bénéficié d'une héli-ablation, 40% d'un quadrant, et 10% d'un traitement ultra focal.

42% des patients ont bénéficié de biopsies de contrôle systématiques per-protocoles, et 20% ont été biopsiés sur point d'appel (IRM, élévation de PSA) soit environ 63% de la cohorte initiale : 13% de l'ensemble de ces biopsies retrouvaient un CSC (= de score ISUP 2 ou plus).

On obtenait au total 22% de retraitement: 11% de traitement radical (dont 2 mises sous hormonothérapie suite à une évolution métastatique) et 11% de second HIFU.

Concernant les résultats fonctionnels, on retrouvait seulement 1% d'incontinence (1 protection par jour), 14% de dysfonction érectile, 1,9% de sténose urétrale, et 2,8% de RTUP post-HIFU.

Cette étude a de nombreux points forts : elle est prospective, inclut des patients traités par héli-ablation mais également traitements plus focaux, avec un effectif et un suivi corrects. Elle montre de bons résultats sur les plans fonctionnels et oncologiques, avec un taux de biopsies de contrôle légèrement bas cependant.

L'étude de **Stabile et al**(62) est rétrospective, avec une grosse cohorte de 1032 patients traités entre 2005 et 2017 par héli-ablation ou traitement focal, dans 2 centres anglais, avec un suivi médian de 36 mois.

Les patients avaient 65 ans en moyenne, un PSA médian à 7 ng/mL, on retrouvait 77% de stade T2 et 11,9% de stade T3 ; concernant les biopsies initiales, 19,7% étaient de score ISUP 1, 63,4% score ISUP 2, 15% stade ISUP 3, et 1,6% stade ISUP 4. 70% des traitements étaient focaux, et 30% étaient des héli-ablations.

Les biopsies de contrôle n'étaient pas systématiques, mais réalisées seulement si suspicion de récurrence sur IRM, ou sur élévation du PSA, ou enfin à la demande du patient. Au total, 41% de la cohorte a bénéficié de biopsies de contrôle. Parmi celles-ci, 31,5% retrouvaient du CSC (=cancer de score ISUP 2 ou plus) dont 24,7% dans le lobe traité. La majorité avait un score ISUP 2 (18%), avec 5% d'ISUP 3, 1% d'ISUP 4 et <1% d'ISUP 5. La survie sans récurrence sur les biopsies était de 84%, 64% et 54% à 24, 60 et 96 mois, respectivement. Si on prenait à part seulement les patients ayant bénéficié des biopsies de contrôle, cette survie sans récurrence était de 69%, 44%, 35% à 24, 60, et 96 mois.

Au total, le taux de survie sans retraitement était de 85%, 58,9% et 45,8% à 24, 60 et 96 mois. De manière plus précise, la survie sans retraitement radical était de 97,6% , 90,6% et 80,8% à 24, 60 et 96 mois.

Les analyses ne retrouvaient pas de DS sur la survie sans retraitement entre les patients traités par héli-ablation, et ceux traités par traitement plus focaux. Un score ISUP 3 et plus, un taux de PSA pré-opératoire élevé (sans plus de précision sur le taux), un stade T2-T3 étaient des facteurs de risque de retraitement, tout comme l'année de traitement.

Cette étude est, certes, rétrospective, mais il s'agit de la plus grosse cohorte de patients traités par HIFU focal.

Les taux de survie sans retraitement sont très satisfaisants, de 85% à 24 mois pour comparer à notre étude, et de 97,6% à 24 mois également pour ce qui est des traitements radicaux.

La différence majeure avec notre étude réside dans l'absence de réalisation de biopsies systématiques. Or, la différence entre la survie sans récurrence avec (69% à 24 mois) et sans biopsies de contrôle (84% à 24 mois) montre une tendance à plus retraiter, si on fait des biopsies systématiques. Cela pourrait insinuer que la simple surveillance par IRM, et taux de PSA n'est pas suffisante pour diagnostiquer la récurrence. Aussi, l'année de traitement comme facteur prédictif de retraitement coïncide également avec les patients de notre étude qui avaient été retraités sur la seule présence de Gleason 6, alors qu'ils seraient surveillés de nos jours.

Auteurs	Année	Type d'étude	Inclusion	Effectif	Technique	Suivi médian	Biopsies de contrôle (%)	Résultats oncologiques	Résultats fonctionnels
Crouzet et al.	2013	Prospective	1997-2009 PSA<30 RTUP si volume>30cc	1002	Glande entière	6,4 ans	77%	37% de retraitement radical , 38% second HIFU et 2% 3eme HIFU - SSRB à 5 et 8 ans selon risque faible, intermédiaire, et haut risque = 86-76%, 78-63%, 68-57%	Incontinence grade 1 : 18,7% Sténoses urétrales 9% Fistules uréthro-rectale : 0,4% Infection urinaire 3,9%, RAU post-opératoire 7,6%
Feijoo et al.	2015	Prospective	2009-2013 PSA<15 score ISUP 2 max	67	Hémi-ablation	12 mois	94%	25,4% de biopsies positives, 9,7% récurrence biologique	3% effets secondaires grade 3: sténoses urétrales
Ahmed et al.	2015	Prospective	PSA <20 Gleason ISUP 3 max, stade<T3a	56	Hémi-ablation (Sonablate)	12 mois	93% (seulement en zone traitée)	7% de retraitement	Continence absolue à 12 mois 92,6% , continence relative 92,3% , Erection absolue 66,7%, Erection relative 76,9%, augmentation usage IPDE5 de 12 à 42% ; 5,4% d'ES graves = révisions de loge
Rischmann et al.	2016	Rétrospective	2009-2014 ISUP 2 max, exclus si lésion à <6mm de l'apex ou <5mm ligne médiane , RTUP si volume>50cc	111	Hémi-ablation (Ablatherm)	30,4 mois	91%	Survie sans retraitement radical à 2 ans = 89%	continence à 12 mois : 97% - retour à la fonction érectile de base : 78% à 1 an - 18% d'infections du tractus urinaire - 12,6% ES grade 3 dont 5% RAU et 1 sténose urétrale
Ganzer et al.	2017	Prospective	PSA<10, lésion unilatérale, <30% BP positives, ISUP 2 maximum, zone périphérique <40mm	54	Hémi-ablation (Ablatherm et Focal One)	17,4 mois	96%	19,6% de traitements de rattrapage	27,5% Clavien-Dindo 1 dont 9% de RAU - 21,6% de Clavien Dindo 2 dont 16% d'infection du tractus urinaire - fonction érectile conservée chez 70% des patients - 5,9% incontinence - 1 seul ES grave = sténose urétrale
Mc Gill	2021	Rétrospective	PSA<15, lésion unilatérales	77	Hémi-ablation et Focal (FocalOne)	17 mois	100%	32% de biopsies positives, et de retraitement Survie sans retraitement 92%, 71%, 49% à 12, 24 et 36 mois pour ISUP 2 / 74%, 61%, 30% pour ISUP 3	
Guillaumier et al.	2018	Rétrospective	PSA<30, <T3b	599	Hémi-ablation/Quadrant/Focal (Sonablate)	56 mois	37%	Survie sans retraitement radical 99%, 92%, 85% à 1, 3 et 5 ans. / Survie sans retraitement par HIFU 98%, 84% et 75% à 1,3 et 5 ans	10% ES graves dont 9,6% endoscopies et 0,3% fistule recto-urétrale / Continence : 98% pad free à 3 ans, 80% leak free
Johnston et al.	2019	Prospective	exclus si lésion antérieure sur prostate>40cc	107	Hémi-ablation/Quadrant/Focal (Sonablate)	30 mois	63%	22% de retraitement dont 11% de traitement radical.	1% incontinence - 14% dysfonction érectile - 1,9% sténose urétrale - 2,8% de RTUP
Stabile et al.	2019	Rétrospective	2005-2017	1032	Hémi-ablation/Focal	36 mois	41%	Survie sans retraitement: 85%, 58,9% et 45,8% à 24,60 et 96 mois / Sans retraitement radical : 97,6%, 90,6% et 80,8%	

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des articles principaux

Les points forts de notre étude sont la réalisation d'une étude internationale, et un effectif raisonnable en comparaison aux études actuelles.

Il s'agit de l'une des rares études étudiant des patients uniquement traités par la technologie HIFU Focal One ®, avec des hémi-ablations mais également des traitements plus focaux.

Cependant, l'analyse de nos résultats est limitée par un nombre important de perdus de vue, une sélection initiale peu encadrée dans le cadre de cette étude rétrospective, et par des modalités de surveillance et des indications de retraitement non standardisées et pouvant varier d'un urologue à un autre.

Ces différents éléments expliquent un taux de survie sans retraitement dans notre étude un peu plus élevé que dans les études prospectives actuelles. Il est important de préciser que dans le calcul de notre survie sans retraitement, nous avons pris en compte les retraitements radicaux, mais également les HIFU de rattrapage, qui ne sont pas toujours pris en compte dans les différentes études sus-citées.

Enfin, le suivi est, comme dans la majorité des études actuelles, encore trop court pour avoir un vrai recul sur les résultats oncologiques, dans ce contexte de cancers de risque faible, et intermédiaire, qui ont une évolution lente.

Perspectives

Plus que l'HIFU, c'est le concept de traitement focal du cancer de la prostate qui reste controversé. En effet jusqu'ici, les traitements, qu'il s'agisse de curiethérapie, radiothérapie, ou prostatectomie, consistaient en des traitements radicaux, et les études étudiant les pièces de prostatectomie retrouvent régulièrement plusieurs micro-foyers dans l'ensemble de la glande. Ce sont tout particulièrement les progrès de l'IRM qui ont amené à la réalisation des traitements focalisés, de par leur sensibilité, et spécificité, et la possibilité de cibler les biopsies de manière de plus en plus précise. La VPN de l'IRM dans l'étude MRI first (5) pour la détection de CSC était de 88,9 à 95,6% : cela confirme que l'IRM est un très bon outil diagnostique, mais 5 à 10% des CSC restent non visualisés.

Cela implique la nécessité d'une surveillance du lobe traité, mais également du lobe non traité, dans le cadre du traitement focal. Dans l'analyse des résultats des biopsies de contrôle de notre étude, on avait effectivement 6,6% de CSC dans le lobe non traité, dont une biopsie de score ISUP 3 et même une biopsie de score ISUP 5. L'étude de Mc Gill a démontré le rôle de

ces biopsies de contrôle systématiques, afin de ne pas rater un CSC controlatéral, une sous-estimation du score ISUP sur les biopsies initiales, ou une récurrence en zone traitée.(59)

Dans le cadre de traitements focaux consistant en une héli-ablation, il est important de sélectionner des patients présentant un cancer de prostate significatif unilatéral.

Pour améliorer cette sélection, Zhou et al(63) ont cherché un algorithme qui pourrait permettre de détecter les cancers de prostate à priori unilatéraux sur l'IRM et les biopsies initiales, mais qui s'avèrent être bilatéraux. L'étude consistait à étudier les pièces anatomopathologiques de prostatectomie de 173 patients, qui avaient bénéficié auparavant de biopsies standards et ciblées. En fonction des résultats de celles-ci, les patients avaient été classés en 2 groupes : cancer unilatéral, ou cancer bilatéral.

Cependant, cette classification était réalisée soit selon les seuls résultats des biopsies, soit après application d'un algorithme qui classait en tumeur bilatérale les lésions dont la localisation de la biopsie positive, ou dont le bord le plus médian d'une lésion cible IRM confirmée par biopsie se trouvait à moins d'1/3 de rayon (7mm pour 40mm par exemple), de la ligne médiane.

Fig. 3 (A) Exemplary set of features predictive of unilateral GGG2-4 CaP, annotated in an axial section diagram of the prostate. Shown are two features in relation to midline derived from spatial tracking, and three standard qualitative features derived from typical biopsy pathology reports. Spatial measurements like distance of nearest positive core to midline predict unilaterality of disease. Both **B** and **C** are unilateral by standard criteria, but a predictive model might flag case **B** over **C** due to close proximity of disease to midline.

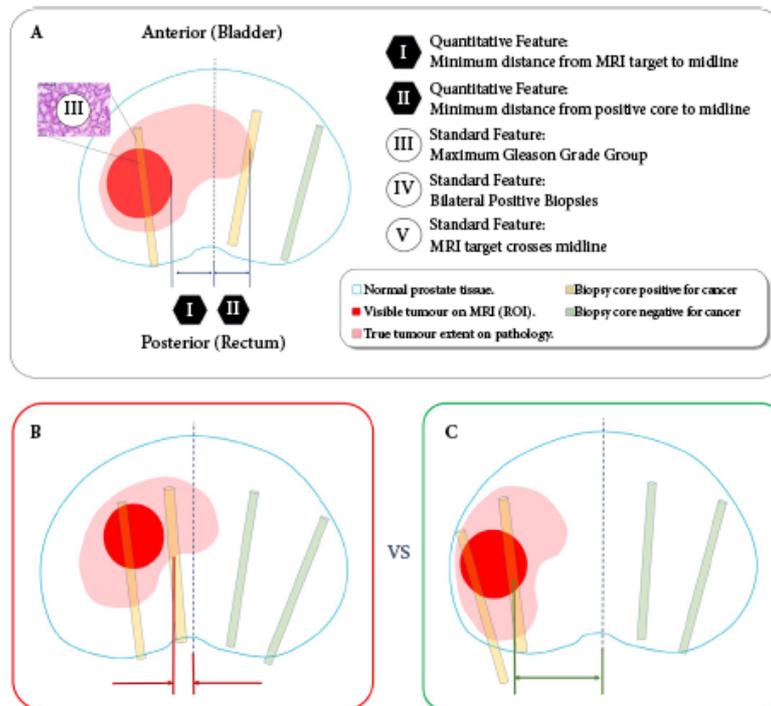


Figure 1: Arbre décisionnel de l'étude de Zhan et al.

50 pièces retrouvaient un cancer unilatéral. On retrouvait une concordance sur la latéralité de 73% (127/173) dans le bras "standard" contre 80% dans le bras "algorithme". 47% (35/66) des cancers considérés comme unilatéraux dans le bras "standard" ne l'étaient pas, contre 21% (4/19) dans le bras "algorithme".

On avait donc un taux d'erreur plus faible dans ce dernier, de manière significative, avec une VPP de 0,83 contre 0,53 dans le bras "standard". Cependant, cela se faisait au prix d'une baisse de la sensibilité, car le bras standard avait diagnostiqué 35 des 50 pièces unilatérales, contre 19/50 dans le bras suivant l'arbre décisionnel.

La prise en compte de la proximité des biopsies positives, ou des lésions cibles à l'IRM, avec la ligne médiane, semble un argument intéressant à prendre en compte afin de limiter les échecs d'hémi-ablation dus à la présence de CSC de manière controlatérale.

Une seule étude (54) actuellement compare la thérapie focale à la surveillance active, et il s'agit d'une thérapie focale par photothérapie dynamique (VPT=vascular-targeted photodynamic therapy).

Cet essai randomisé de phase 3 incluait des cancers de prostate localisés de faible risque, sans être de très faible risque (score de Gleason 6, 1 à 3 biopsies positives, entre 3 et 5mm de cancer sur les biopsies positives, stade T2a, PSA<10ng/mL, volume prostatique entre 25 et 70g). Les patients avec des antécédents de chirurgie d'HBP étaient exclus également. La surveillance se faisait sur un PSA trimestriel, et des biopsies systématiques à 12 et 24 mois.

Avec 206 patients dans chaque bras et un suivi médian de 24 mois, la durée moyenne avant progression vers un risque intermédiaire ou haut risque était significativement plus longue dans le groupe VPT (28 mois contre 14 mois). Il y avait également moins de patients ayant progressé après VPT, de manière significative (28% contre 58%) avec notamment 49% de biopsies négatives dans le groupe VPT contre 14% dans le groupe SA. On retrouvait donc moins de recours à un traitement radical dans le groupe VPT (6% contre 19%) avec un délai de réalisation de ce traitement plus long dans le groupe VPT.

Concernant les résultats fonctionnels sur la dysfonction érectile et sur le score IPSS, les résultats à 24 mois étaient similaires entre les 2 groupes. On retrouvait en post-opératoire 15% de douleurs périnéales dans le groupe VPT, 15% de RAU, 37% de DE, 9% d'incontinence, 4% de prostatites. On notait également 2 sténoses urétrales ayant nécessité un geste endoscopique, et 1 chirurgie pour incontinence.

Cette étude montrait donc une meilleure efficacité de la thérapie focale sur la SA concernant le délai de recours à un traitement radical, de manière significative, avec de bons résultats fonctionnels.

Une autre étude compare une thérapie focale à un traitement radical : il s'agit de l'étude de Ward et al (64) qui comparait la cryothérapie focale à la cryothérapie sur l'ensemble de la prostate. C'est une étude rétrospective, incluant 1160 patients traités par cryothérapie focale et 4099 patients traités par cryothérapie "glande entière". Initialement, les caractéristiques des patients étaient plus péjoratives dans le groupe des patients traités de manière radicale.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la récurrence biologique à 2 ans. Les biopsies n'étaient réalisées que sur point d'appel, à savoir élévation du PSA, et il y avait plus de biopsies réalisées dans le bras "glande entière", avec cependant un taux de biopsies positives similaire entre les 2 groupes.

Concernant la morbidité des traitements, les taux d'incontinence étaient faibles, 1,6% dans le cadre des traitements focaux et 3,1% dans les traitements radicaux, les taux de dysfonction érectile étaient plus bas dans le bras "traitement focal" (41,9%) que dans le bras "traitement glande entière" (67,6%), les taux de RAU étaient similaires entre les 2 groupes (1,2% et 1,6%), et on ne retrouvait qu'une seule fistule recto-urétrale dans le bras "traitement focal" (0,1%) et 0,4% dans le bras "traitement glande entière".

Il était également noté dans cette étude qu'avec le temps, de plus en plus de traitements focaux étaient réalisés, avec en parallèle une baisse des traitements radicaux, par cryothérapie.

Cette étude retrouvait des résultats oncologiques satisfaisants, sans différence significative entre les 2 groupes, avec des résultats fonctionnels au moins similaires voire meilleurs dans le bras de la thérapie focale.

Afin de pouvoir définir au mieux la population qui bénéficiera le plus d'un traitement focal, des études sont actuellement en cours, auxquelles nous participons sur le CHU de Bordeaux.

L'étude FOCAL est une étude de phase 2 multicentrique, prospective, française, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'HIFU focalisé chez des patients présentant un cancer de prostate de risque intermédiaire localisé.

Les patients inclus ont entre 50 et 80 ans, et présentent une lésion, confirmée sur une IRM et des biopsies ciblées, qui doit être unilatérale, unique et s'étendre au maximum sur 2 sextants.

Le cancer doit être de stade clinique T1c ou T2a, de score ISUP 2, le PSA doit être inférieur à 15ng/mL, et il est précisé que les lésions de l'apex doivent être à plus de 9 mm du sphincter. Le suivi est réalisé par IRM et biopsies de contrôle systématiques à 12 mois, avec comme critère de jugement principal le pourcentage de biopsies négatives en zone traitée à 12 mois. (ARCHIMAIID = Annuaire de ReCHerche clinique Médicale d'Aide à l'Inclusion et l'aDressage en cancérologie (page consultée le 15/07/2021) - Etude FOCAL <https://archimaid.fr/index.php?action=show&id=470>).

L'étude HIFUSA est une étude de phase 3 multicentrique, française, randomisée, comparant le traitement par HIFU focal à la surveillance active, dans le cadre des cancers de prostate de faible risque, mais non éligibles à une surveillance active selon les critères PRIAS.(34)

Les patients inclus ont entre 50 et 80 ans, une espérance de vie supérieure à 5 ans, et présentent une lésion unique à l'IRM > 0,5cc, envahissant au maximum 2 sextants, avec au minimum 3mm de tumeur sur les biopsies ou plus de 3 BP positives, de score ISUP 1. Le PSA doit être inférieur à 15 ng/mL, et on retrouve la notion de la distance de sécurité de 9mm entre la lésion et l'apex.

Le suivi sera effectué sur 48 mois, avec une IRM et des biopsies de contrôle systématiques réalisées à 24 mois et 48 mois.

Le critère de jugement principal est le recours à un traitement radical, avec pour objectif de montrer un taux plus faible dans le bras HIFU focal.

(ARCHIMAIID = Annuaire de ReCHerche clinique Médicale d'Aide à l'Inclusion et l'aDressage en cancérologie (page consultée le 15/07/2021) - Etude HIFUSA <https://archimaid.fr/index.php?action=show&id=272>).

Conclusion

Concernant le traitement focal par HIFU, les études montrent de manière unanime des bons résultats fonctionnels, avec un taux très faible d'incontinence, un taux de dysfonction érectile aux alentours de 20%, bien inférieur à celui retrouvé notamment en post-prostatectomie, ou sous hormonothérapie, et un taux d'effets indésirables graves raisonnable, principalement des sténoses urétrales et très peu de fistules uréthro-rectales. Ces différents résultats confirment la faisabilité du traitement du point de vue de la tolérance par le patient.

Les résultats oncologiques sont plus difficiles à évaluer, avec des études nombreuses mais souvent de faible effectif, et dont les suivis sont insuffisants dans le cadre d'un cancer de prostate de risque faible à intermédiaire. Les critères de sélection des patients inclus varient selon les études; il semble que les patients de score ISUP 3 ou plus, de PSA supérieur à 8-10ng/mL, ou de stade T3 soient de mauvais candidats à la thérapie focale. (60,62) Les modalités de suivi varient également, avec des biopsies de contrôles plus ou moins systématiques, alors qu'elles ont montré leur importance dans certaines études concernant le taux de retraitement(59,62). Enfin, les indications et modalités de retraitement varient également selon les centres, avec parfois beaucoup d'HIFU de rattrapage, notamment après traitement ultra focal.

Si la thérapie focale par HIFU venait à se développer, il semble indispensable d'établir des recommandations afin de bien sélectionner les patients initialement, avec des critères d'inclusion bien définis, et de proposer un schéma de surveillance qui soit le même pour tous. Les biopsies de contrôle semblent nécessaires dans cette surveillance. On pourrait proposer un schéma se rapprochant de celui de la surveillance active, car il faut dans tous les cas surveiller le reste de la prostate, chez ces patients traités de manière partielle.

Des études prospectives randomisées sont en cours.

Bibliographie

1. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76(1):43–51.
2. Boissier R. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. *Prog En Urol*. 2011 Nov;21(11):798–800.
3. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2017;72(2):177–88.
4. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):917–28.
5. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):100–9.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
7. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A New Risk Classification System for Therapeutic Decision Making with Intermediate-risk Prostate Cancer Patients Undergoing Dose-escalated External-beam Radiation Therapy. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):895–902.
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2319–29.
9. Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol*. 2020 Jun;77(6):713–24.
10. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-Year Outcomes Following Treatment for Clinically Localized Prostate Cancer in a Population Based Cohort. *J Urol*. 2007 Mar;177(3):932–6.
11. Abdollah F, Schmitges J, Sun M, Jeldres C, Tian Z, Briganti A, et al. Comparison of mortality outcomes after radical prostatectomy versus radiotherapy in patients with localized prostate cancer: A population-based analysis: Prostate cancer treatment. *Int J Urol*. 2012 Sep;19(9):836–44.

12. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1425–37.
13. F.Rozet, P. Mongiat-Artus, C.Hennequin, J-B. Beauval, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont-Hankard, R. Mathieu, G. Ploussard, R. Renard-Penna, I. Brenot-Rossi, F. Bruyère, A. Cochet, G. Crehange, O. Cussenot, T. Lebret, X. Rebillard, M. Soulié, L. Brureau, et A. Méjean. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU - actualisation 2020-2022 : cancer de la prostate.
14. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P, Sjöberg D, Wilderäng U, Carlsson SV, et al. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. *Eur Urol Oncol*. 2018 Oct;1(5):353–60.
15. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216–25.
16. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2018 Aug;19(8):1051–60.
17. de Crevoisier R, Pommier P, Latorzeff I, Chapet O, Chauvet B, Hennequin C. Radiothérapie externe des cancers prostatiques. *Cancer/Radiothérapie*. 2016 Sep;20:S200–9.
18. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Jan 23;353(9149):267–72.
19. Incrocci L, Wortel RC, Alemanyhu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1061–9.
20. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10196):385–95.
21. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Mar 1;43(4):727–34.
22. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107–18.
23. Wallis CJD, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS, et al. Second

malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 2;i851.

24. Morton G, McGuffin M, Chung HT, Tseng C-L, Helou J, Ravi A, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol*. 2020 May;146:90–6.
25. Barnes J, Kennedy W, Fischer-Valuck B, Baumann B, Michalski J, Gay H. Treatment patterns of high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2019;11(4):320–8.
26. Hennequin C, Cormier L, Richaud P, Bastide C, Beuzeboc P, Fromont G, et al. Curiothérapie exclusive du cancer de la prostate par implants permanents: indications et résultats. *Revue du CC-AFU. Prog En Urol*. 2013 May;23(6):378–85.
27. Fellin G, Mirri MA, Santoro L, Jerezek-Fossa BA, Divan C, Mussari S, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. *Br J Radiol*. 2016 Sep;89(1065):20150981.
28. Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol*. 2009 Oct;27(5):607–12.
29. Frank SJ, Pugh TJ, Blanchard P, Mahmood U, Graber WJ, Kudchadker RJ, et al. Prospective Phase 2 Trial of Permanent Seed Implantation Prostate Brachytherapy for Intermediate-Risk Localized Prostate Cancer: Efficacy, Toxicity, and Quality of Life Outcomes. *Int J Radiat Oncol*. 2018 Feb;100(2):374–82.
30. Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology*. 2020 Feb;136:180–9.
31. Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, Given RW, Lance RS, Lynch DF, et al. Quality of Life After Open or Robotic Prostatectomy, Cryoablation or Brachytherapy for Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2010 May;183(5):1822–9.
32. Buron C, Le Vu B, Cosset J-M, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):812–22.
33. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 13;375(15):1415–24.
34. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active Surveillance for Low-Risk Prostate Cancer Worldwide: The PRIAS Study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):597–603.

35. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, et al. A Decade of Active Surveillance in the PRIAS Study: An Update and Evaluation of the Criteria Used to Recommend a Switch to Active Treatment. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):954–60.
36. Soeterik TFW, van Melick HHE, Dijksman LM, Biesma DH, Witjes JA, van Basten J-PA. Follow-up in Active Surveillance for Prostate Cancer: Strict Protocol Adherence Remains Important for PRIAS-ineligible Patients. *Eur Urol Oncol*. 2019 Sep;2(5):483–9.
37. Preston MA, Feldman AS, Coen JJ, McDougal WS, Smith MR, Paly JJ, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: Need for intervention and survival at 10 years. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015 Sep;33(9):383.e9-383.e16.
38. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-Term Follow-Up of a Large Active Surveillance Cohort of Patients With Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):272–7.
39. Mouraviev V, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cancer*. 2007 Aug 15;110(4):906–10.
40. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1704–6.
41. van den Bos W, Muller BG, Ahmed H, Bangma CH, Barret E, Crouzet S, et al. Focal Therapy in Prostate Cancer: International Multidisciplinary Consensus on Trial Design. *Eur Urol*. 2014 Jun;65(6):1078–83.
42. Ganzer R, Arthanareeswaran VKA, Ahmed HU, Cestari A, Rischmann P, Salomon G, et al. Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer?—European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Jun;21(2):175–86.
43. Nunes-Silva I, Barret E, Srougi V, Baghdadi M, Capogrosso P, Garcia-Barreras S, et al. Effect of Prior Focal Therapy on Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes of Salvage Robotic Assisted Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2017 Nov;198(5):1069–76.
44. Marconi L, Stonier T, Tourinho-Barbosa R, Moore C, Ahmed HU, Cathelineau X, et al. Robot-assisted Radical Prostatectomy After Focal Therapy: Oncological, Functional Outcomes and Predictors of Recurrence. *Eur Urol*. 2019;76(1):27–30.
45. Chapelon JY, Margonari J, Theillère Y, Gorry F, Vernier F, Blanc E, et al. Effects of high-energy focused ultrasound on kidney tissue in the rat and the dog. *Eur Urol*. 1992;22(2):147–52.
46. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Cathignol D, et al. Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate. *J Endourol*. 1993 Jun;7(3):249–53.
47. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused

ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014 May;65(5):907–14.

48. Feijoo ERC, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol.* 2016 Feb;69(2):214–20.

49. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):267–73.

50. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, Koch D, Baumunk D, Kuru T, et al. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiablation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol.* 2018 Apr;199(4):983–9.

51. Shah TT, Peters M, Eldred-Evans D, Miah S, Yap T, Faure-Walker NA, 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 Jul;76(1):98–105.

52. King MT, Nguyen PL, Boldbaatar N, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, et al. Long-term outcomes of partial prostate treatment with magnetic resonance imaging-guided brachytherapy for patients with favorable-risk prostate cancer: Outcomes of Partial Prostate Brachytherapy. *Cancer.* 2018 Sep 1;124(17):3528–35.

53. Prada PJ, Cardenal J, García Blanco A, Andreescu J, Ferri M, Anchuelo J, et al. Focal high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer: toxicity and preliminary biochemical results. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2020 Mar;196(3):222–8.

54. Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, 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 Feb;18(2):181–91.

55. Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *J Urol.* 2016 Dec;196(6):1670–5.

56. Natarajan S, Raman S, Priester AM, Garritano J, Margolis DJA, Lieu P, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Phase I Clinical Trial. *J Urol.* 2016 Jul;196(1):68–75.

57. Blazeviski A, Scheltema MJ, Yuen B, Masand N, Nguyen TV, Delprado W, 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 Jun;3(3):283–90.

58. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, et al. Focal Ablation Targeted to the Index Lesion in Multifocal Localised Prostate Cancer: a Prospective

Development Study. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):927–36.

59. Rompré-Brodeur A, Marcq G, Tholomier C, Fugaru I, Loutochin O, Anidjar M, et al. Role of Systematic Control Biopsies Following Partial Gland Ablation with High-Intensity Focused Ultrasound for Clinically Significant Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2021 Jul 12 [cited 2021 Aug 19]; Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/JU.0000000000001934>
60. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A Multicentre Study of 5-year Outcomes Following Focal Therapy in Treating Clinically Significant Nonmetastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Oct;74(4):422–9.
61. Johnston MJ, Emara A, Noureldin M, Bott S, Hindley RG. Focal High-intensity Focussed Ultrasound Partial Gland Ablation for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Report of Medium-term Outcomes From a Single-center in the United Kingdom. *Urology*. 2019 Nov;133:175–81.
62. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, Giganti F, Arya M, Hindley RG, 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 Sep;124(3):431–40.
63. Zhou SR, Priester AM, Jayadevan R, Johnson DC, Yang JJ, Ballon J, et al. Using spatial tracking with magnetic resonance imaging/ultrasound-guided biopsy to identify unilateral prostate cancer: Spatial tracking to identify csCaP laterality. *BJU Int*. 2020 Mar;125(3):399–406.
64. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry: FOCAL CRYOABLATION FOR PROSTATE CANCER FROM COLD REGISTRY. *BJU Int*. 2012 Jun;109(11):1648–54.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

RESUME

Introduction : La thérapie focale par HIFU se développe avec l'objectif de traiter certains cancers de prostate localisés en diminuant la morbidité comparativement aux traitements radicaux.

Matériel et méthodes : Notre étude est rétrospective, internationale, bicentrique. Les patients ont bénéficié d'un traitement par HIFU FocalOne® entre novembre 2014 et décembre 2019. Les critères d'exclusion étaient un stade N+ ou M+, un antécédent de radiothérapie ou hormonothérapie, un traitement supérieur à 50% du volume prostatique, un ISUP>3, et un suivi inférieur à 12 mois. Le critère de jugement principal était le taux de retraitement.

Résultats : 137 patients ont été inclus, avec un suivi médian de 24 mois. L'âge médian était de 63 ans, le PSA moyen de 6,99ng/mL, le volume prostatique de 49cc, le stade T2a était prédominant (48,8%), le score ISUP2 également (45,3%) avec 18,2% d'ISUP3. 38,7% des traitements étaient une hémi-ablation, 61,3% des traitements focaux.

76,6% des patients ont eu des biopsies de contrôle. 21,8% retrouvaient un cancer significatif (ISUP>1).

Le taux de retraitement était de 37,9% dont 31,4% de traitements radicaux. La survie sans retraitement à 24 mois était de 74%. L'analyse univariée n'a pas retrouvé de facteur pronostique de retraitement. Les analyses en sous-groupe retrouvaient une meilleure survie sans retraitement de manière significative chez les patients avec un PSA initial<8ng/mL, un score ISUP1 en comparaison à ceux de score ISUP2 ($p<0,05$) et une forte tendance chez les patients traités sur plus de 30% du volume prostatique ($p=0,06$).

9,4% de complications grade 3 étaient observées.

Discussion : Nos résultats, tant sur le plan oncologique que fonctionnel, sont relativement en accord avec la littérature actuelle. Le suivi reste trop court pour évaluer les résultats oncologiques à long terme. Inclure les patients dans des cohortes de suivi et essais cliniques permettrait de mieux préciser les indications du traitement focal dans le cancer de prostate.

Mots-clés: cancer de prostate, traitement, thérapie focale, HIFU