

Le traitement du cancer localisé de la prostate par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité : 15 ans d'utilisation clinique

Treatment of organ localized prostate cancer by High Intensity Focus Ultrasound: 15 years of clinical experience

Eduard Baco

Service d'Urologie Aker, Hôpital Universitaire d'Oslo, Norvège

Mots clés

- ◆ Cancer de la prostate
- ◆ Ultrasons focalisés
- ◆ Globale
- ◆ Salvage et focal HIFU traitement

Résumé

L'incidence du cancer de la prostate (CaP) est en constante augmentation depuis la mise en place du dépistage par mesure de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Les traitements standards du cancer localisé de la prostate sont la prostatectomie radicale (PR) et la radiothérapie externe (EBRT). Cependant, la prostatectomie radicale n'a pas démontrée d'avantages en termes de survie spécifique chez les patients de plus de 65 ans de risques faible et intermédiaire comparativement à la surveillance active. Au contraire, un traitement radical tel que la chirurgie peut entraîner des effets secondaires significatifs et une diminution de la qualité de vie. La radiothérapie externe n'est pas dénuée de toxicité urinaire et gastro-intestinale, sans oublier qu'un tiers des patients récidivent. Pour toutes ces raisons, il est évident qu'il existe à l'heure actuelle un important surtraitement des patients souffrant d'un CaP localisé et que les options de traitement mini-invasives sont aujourd'hui une nécessité.

Le traitement du CaP localisé par ultrasons focalisés de haute intensité (en Anglais HIFU) se développe progressivement. Durant les 15 dernières années plus de 33 000 patients ont été traité avec l'Ablatherm® HIFU.

Des études ont démontré que l'HIFU offre un contrôle cancéreux comparable à la prostatectomie radicale pour le traitement en première intention des CaP localisé chez les patients de plus de 70 ans. Les avantages de l'HIFU étant sa répétabilité et son taux d'effets secondaires favorable.

La radiothérapie externe entraîne des changements de vascularisation de la glande prostatique et des tissus de la paroi rectale, ce qui rend les tissus plus vulnérable à un traitement de rattrapage (PR, HIFU, cryothérapie) en cas de récurrence locale. Cependant, avec le développement de paramètres de traitement spécifiques à cette population, l'HIFU de rattrapage a vu son taux d'effets secondaires diminué et s'avère actuellement mieux tolérer que la chirurgie de rattrapage.

Les progrès des techniques d'imagerie de la prostate, ainsi que le développement de biopsies guidées par l'imagerie (IRM et échographie), ont rendus possible une meilleure sélection des patients pour le traitement focal du CaP. Dans le cas de la stratégie focale du traitement du cancer de la prostate l'énergie HIFU est déposée dans un volume réduit et de ce fait minimise le risque d'effets secondaires et préserve la qualité de vie du patient. Le traitement focal par HIFU peut aisément être réalisé dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire.

Keywords

- ◆ Prostate cancer
- ◆ High Intensity Focus Ultrasound
- ◆ Whole-gland
- ◆ Salvage and focal treatment

Abstract

The incidence of prostate cancer (Pca) has risen since the implementation of prostate specific antigen. The standard treatment for organ localised prostate cancer is radical prostatectomy (RP) and external beam radiation therapy (EBRT). However, RP has not shown to improve cancer specific survival in patients older than 65 years with low and intermediary risk Pca and treatment may induce significant side effects.

EBRT may cause urinary and gastrointestinal toxicity and roughly one third of patients experience local recurrence. For these reasons, there is considerable overtreatment, and there is a need of mini invasive treatment options.

Treatment by high intensity focused ultrasound (HIFU) Ablatherm® has been developed and improved progressively. During the last 15 years, 33 000 patients have been treated. Studies have showed that HIFU offers comparable cancer control to RP when used as primary treatment for localised prostate cancer in patients older than 70 years. HIFU causes milder surgical complications and may be repeated in case of cancer recurrence.

EBRT induces vasculature changes in the prostate and rectal wall tissue. This makes the tissue vulnerable to salvage treatments (RP, HIFU, Cryotherapy) in case of local recurrence. However, by adjusting the HIFU energy parameters for these patients, side effects have been significantly reduced and salvage HFU is better tolerated than salvage prostatectomy.

Improvement in prostate imaging techniques and after introduction of image-based prostate biopsies, better patient selection for focal treatment is possible. In this way, the energy is deposited onto a smaller volume, and thereby minimizes side effects and better preserves quality of life. Focal treatment may be performed in an ambulatory care setting.

Correspondance :

Eduard Baco

Service d'Urologie Aker, Hôpital Universitaire d'Oslo, Norvège

E-mail : eduaba@online.no

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr

1634-0647 - © 2013 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

Le traitement par Ultrasons Focalisés de Haute Intensité (en anglais HIFU) est un traitement émergent, mini-invasif, du cancer localisé de la prostate avec plus de 15 ans d'expérience Clinique. Au cours de ces années plus de 33 000 traitements HIFU ont été réalisés dans le monde avec le dispositif médical Ablatherm® HIFU.

La prostatectomie radicale reste le traitement de référence pour les patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate avec une espérance de vie de plus de 10 ans (1), mais ce traitement n'est pas dépourvu d'effets secondaires.

Une étude comparative suédoise entre chirurgie et surveillance a montré qu'à long terme et avec un recul de 12 ans il n'y avait un bénéfice à la chirurgie radicale que lorsqu'elle était utilisée chez des patients de moins de 65 ans.

Par contre pour les patients âgés de plus de 65 ans, aucun bénéfice en terme de survie spécifique n'a été observé (2).

Pour les patients âgés de plus de 70 ans, il est communément admis que les traitements non chirurgicaux doivent être préférés. Le traitement Ablatherm® HIFU est un traitement non chirurgical qui se présente comme une alternative thérapeutique pour les patients porteurs d'un cancer localisé. Le traitement du cancer de la prostate localisé par HIFU bénéficie d'une expérience supérieure à 15 ans, c'est un traitement peu invasif à visée curative chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate localisé (stades T1 et T2).

De plus, avec la systématisation du dosage de PSA (Prostate Specific Antigen) dans la détection du cancer de la prostate, celui-ci est détecté de manière plus précoce chez des patients plus jeunes et la question se pose de réaliser un traitement radical parfois délétère. C'est pourquoi la notion de traitement focal du cancer de la prostate se développe, au même titre qu'elle s'est développée pour le traitement du cancer du sein ou du cancer du rein. Les techniques ablatives mini-invasives, dont fait partie l'Ablatherm® HIFU offrent probablement une solution à ce problème de surtraitement.

Les résultats publiés du traitement par Ablatherm® HIFU ont été obtenus avec les appareils Ablatherm® MAXIS et Ablatherm® à Imagerie Intégrée mis sur le marché respectivement en 2000 et 2005.

Description du dispositif médical

L'appareillage comporte une table de traitement, un générateur d'ultrasons avec une tête de tir placée dans un ballon réfrigéré couplé à un échographe endorectal (pour l'identification du volume cible), et à un ordinateur qui dirige les tirs sur le volume cible déterminé par l'urologue.

Les dispositifs de sécurité ont été progressivement renforcés, à la suite des premières évaluations cliniques, pour assurer le contrôle continu de la position du transducteur par rapport à la paroi rectale, la détection des mouvements du patient et l'interruption des tirs en cas d'anomalie. La température de l'ampoule rectale est maintenue entre 15 et 20 degrés Celsius.

Le transducteur piézo-électrique produit des faisceaux d'ultrasons convergents de haute intensité par salves. La destruction tissulaire dans la zone cible est due à trois phénomènes : coagulation, cavitation et diffusion thermique :

- la nécrose de coagulation est liée à l'hyperthermie soudaine (entre 85 et 100 degrés C) au point de focalisation des ondes ultrasonores. La zone élémentaire détruite lors de chaque tir est ellipsoïdale et mesure quelques millimètres cubes. La brièveté du phénomène limite la diffusion de la chaleur autour du point focal. La répétition des tirs après déplacement du point focal permet de juxtaposer les lésions élémentaires et de détruire le volume prostatique ;
- le phénomène de cavitation correspond à la formation et la mise en vibration des microbulles de gaz dissoutes dans les tissus par les impulsions ultrasonores successives. Cette cavitation explique que la lésion ellipsoïdale créée par

chaque tir n'est pas centrée sur le point focal, mais s'étend en direction du transducteur ;

- une élévation thermique se produit progressivement au sein du volume cible par la sommation des tirs dans le temps et l'espace (pas de tir de 1,7 mm). Elle est maximale au centre du volume traité, mais diffuse en périphérie. Cette diffusion, observée sur l'imagerie post traitement et confirmée par calcul sur le modèle informatique de simulation de formation des lésions développé par l'INSERM U556, impose de conserver des « marges de sécurité » à l'apex prostatique pour protéger le sphincter strié et le cas échéant les bandes-lettes vasculo-nerveuses.

Le dispositif Ablatherm® permet donc de réaliser des lésions intra prostatiques à distance de la paroi rectale. La quantité de tissu détruit à chaque tir étant limitée, il est nécessaire de balayer toute la glande pour la détruire en totalité (400 à 800 tirs par traitement) ou de balayer la zone de traitement en cas de traitement focal (200 à 400 tirs pour une hémiablation). La procédure de tir est standardisée. Elle découle de l'optimisation progressive des paramètres techniques modulables (intensité acoustique, durée du tir et temps de latence) pour une efficacité de traitement la meilleure possible. Ce standard propose actuellement quatre jeux de paramètres de tirs d'intensité décroissante pour réduire le risque de lésion rectale dans chacun des cas :

- pour le traitement de première intention ;
- pour le retraitement du cancer résiduel après traitement HIFU de première intention ;
- pour le traitement de rattrapage après échec de radiothérapie ;
- Pour le traitement de rattrapage après échec de curiethérapie.

L'Ablatherm® HIFU se présente comme un outil de traitement multimodal, pouvant intervenir dans le traitement de populations de patients très différentes.

Traitement de première intention

Les différences constatées dans la littérature scientifique entre les résultats obtenus sur l'efficacité du traitement du cancer localisé de la prostate par Ablatherm® dépendent principalement de l'état évolutif et de l'agressivité de la maladie. Les résultats en ce qui concerne le pourcentage de biopsies négatives varient entre 72,6 % (les moins bons résultats publiés pour les patients à risque élevé) et 95,4 % (les meilleurs résultats publiés pour les patients à faible risque) (3). Les résultats à long terme (4), de cinq ans à huit ans de suivi, indiquent un taux de survie sans traitement adjuvant de 87,8 %, un taux de survie sans récurrence biochimique de 77 % à cinq ans et de 69 % à sept ans (4). Dans le même type de population le taux de survie sans progression (*progression = mise en route d'un traitement adjuvant ou présence de biopsies positives ou augmentation de PSA > nadir+2*) après traitement HIFU est de 66 % à cinq ans (4).

Les résultats de ce traitement sont équivalents à ceux des autres options thérapeutiques non chirurgicales (5-7).

L'étude de plus grande ampleur actuellement publiée est celle de Crouzet et al. (7), c'est une étude multicentrique française qui rassemble les résultats de 803 patients traités dans sept centres différents. Les résultats obtenus sont comparables à ceux obtenus par la radiothérapie externe conventionnelle. Le taux de survie spécifique à huit ans est de 99 %, le taux de survie sans métastase est de 97 %, la survie sans progression biochimique à sept ans est de 75 %, 63 % et 62 % pour les patients à risques faibles, risques intermédiaires et risques élevés respectivement. La survie sans traitement adjuvant à sept ans reportée est de 79 %, 61 % et 54 % pour les patients à risques faibles, risques intermédiaires et risques élevés respectivement.

En ce qui concerne les effets secondaires ils ont été publiés dans Progrès en urologie (8) Concernant la machine à imagerie intégrée, le taux de fistule uréthrorectale a été trouvé à 0,6 %, en ce qui concerne l'incontinence on reporte une incontinence de grade I chez 17 % des patients, de Grade II chez 3,5 %, et de grade III chez 1,5 % des patients. Le taux de sténose du col a été de 2 %, le taux de sténose de l'urètre de 2,3 %. Enfin le taux de rétention par élimination des débris prostatique a été trouvé à 5,5 %.

Sur le plan sexuel, il a été observé une dégradation du score IIEF qui est passé en moyenne de 10.59 ± 8 à 3.74 ± 5 . A noter qu'il s'agissait d'une population de patients dont l'âge moyen était de 70 ans avec un score IIEF pré HIFU faible.

Traitement HIFU de rattrapage

Le traitement Ablatherm® HIFU s'est également révélé être une solution curative intéressante pour le traitement de rattrapage des récidives locales après radiothérapie (9), considérant que la plupart des patients présentant une récidive post radiothérapie se voient proposés un traitement hormonal palliatif et très rarement un traitement curatif (prostatectomie). Un taux de réponse complète de 50 % à 60 % a été obtenu chez les patients présentant un profil favorable en particulier ceux ayant un taux de PSA pré HIFU < 4 ng (10-12).

Des résultats fonctionnels encourageants ont été publiés (10,13) dans cette population de patients fragiles.

Traitement HIFU focal

Les thérapies focales et/ou de prévention secondaire ont une place de choix pour la prise en charge des cancers localisés à faible risque.

La surveillance active demeure difficile à gérer psychologiquement pour le patient et le praticien (14,15), du fait d'une part de l'absence de traitement et d'autre part d'un taux de cancers non curables proche de 50 % lorsque des signes de progression déclenchent un traitement radical.

Le traitement focal du cancer de la prostate se situe dans la lignée de l'évolution qui a été réalisée pour le traitement du cancer du sein où le traitement par tumorectomie est proposé en première ligne pour les patientes porteuses de lésions à taille limitée. De même pour les cancers du rein de taille modérée (inférieure à 40 mm) il est actuellement démontré que le traitement conservateur (tumorectomie ou néphrectomie partielle) est aussi efficace que la néphrectomie élargie sur le plan carcinologique tout en préservant au maximum la fonction rénale. Il apparaît donc logique de proposer une stratégie de ce type au patient porteur d'une tumeur prostatique de bon pronostic.

L'objectif d'un traitement focal par HIFU est de proposer au patient porteur d'un cancer prostatique localisé peu invasif un traitement limité à la tumeur. Ce type de traitement doit pouvoir en cas d'échec ou de récurrence être « totalisé ». L'objectif est donc double : préserver la fonction sphinctérienne et la sexualité d'une part, et d'autre part réduire le taux de conversion observé dans les études de surveillance active (14,15).

Les premiers résultats du traitement focal par Ablatherm® HIFU ont été publiés en 2011 dans Int Braz J Urol par El Fegoun et l'équipe de Guy Vallancien (16). Cette étude de faisabilité sur 12 patients traités par hémiblattation par HIFU a démontré un taux de survie sans récurrence à cinq ans de 90 %, un taux de survie spécifique à 10 ans de 100 % et d'excellents résultats fonctionnels, en particulier 100 % de conservation de la continence après hémiblattation.

De même les premiers résultats du traitement hémiblattatif par HIFU chez les patients en récurrence unilatérale après radiothérapie (externe ou interstitielle) ont été présentés lors du « 5th

International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer » de Durham (USA) en juin 2012. Cette stratégie de traitement a confirmé l'excellente tolérance d'un traitement partiel, en particulier dans une population de patients plus fragiles, avec une parfaite préservation de la qualité de vie (évaluée par auto-questionnaires EORTC QLQ-C30) et 93 % de préservation de la continence.

Conclusion

Depuis plus de 15 ans les Ultrasons Focalisés de Haute Intensité sont utilisés dans le traitement de première intention du cancer localisé de la prostate ainsi que dans le traitement de rattrapage après radiothérapie externe ou curiethérapie. Cette technique mini-invasive robotisée a démontré son potentiel aussi bien en ce qui concerne le traitement radical que le traitement focal de l'adénocarcinome prostatique. C'est sa capacité à délivrer un traitement précis, contrôlé et renouvelable qui confère à l'Ablatherm® HIFU un avantage pour la stratégie d'avenir du traitement du cancer de la prostate, à savoir le traitement focal, et se place en complément de la chirurgie qui constitue le gold standard du traitement radical mais reste limité concernant le traitement focal.

Références

1. Aus G, Abbou CC, Bolla M et al. Editorial and EAU Guideline. EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Urology 2005 ; 48 : 546-51.
2. Bill-Axelsson A. et al. Radical perostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2008 ; 100 : 1144-54. Epub 2008 Aug 11
3. Rebillard X, Davin JL, Soulié M et le Comité de Cancérologie de l'AFU. Traitement par HIFU du cancer de la prostate : Revue de la littérature et indications de traitement. Progrès en Urologie, 2003 ; 13 : 1428-56.
4. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC et al. Eight Years' Experience With High-Intensity Focused Ultrasonography for Treatment of Localized Prostate Cancer. Urology. 2008 ; 72 : 1329-33.
5. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasounds for the treatment of localized prostate cancer: 5 year experience. Urology 2004 ; 63 : 297-300.
6. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome. Eur Urol 2001 ; 40 : 124-129.
7. Crouzet S. et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. European Urol. 2010 ; 58 : 559-66.
8. Crouzet S. et al. Outcomes of HIFU for localized prostate cancer using the Ablatherm Integrate Imaging (®) device. Prog Urol. 2011 ; 21 : 191-197.
9. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. Urology 2004 ; 63 : 625-629.
10. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouvière O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally advanced radiorecurrent prostate cancer. European Urology 2009 ; 55 : 640-7.
11. Poissonnier L, Murat FJ, Belot A, Bouvier R, Rabilloud M, Rouvière O, Chapelon JY, Gelet A. Adénocarcinome prostatique en récurrence locale après radiothérapie exclusive : résultats du traitement par ultrasons focalisés. Prog Urol. 2008 ; 18 : 223-9.
12. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: Early results. Scand J Urol Nephrol. 2010 ; 44 : 223-7.
13. Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ. Health related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. Int J Urol. 2011 ; 18 : 646-51.
14. Klotz L. active surveillance with selective delayed intervention is

- the way to manage 'good risk' prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005 ; 2 : 136-142.
15. Roemling S, Robool MJ, deVries SH et al. Active surveillance of prostate cancer detected in three subsequent screening round of a screening trial: characteristics, PSA doubling times and outcome. *Eur Urol* 2007 ; 51 : 1244-51.
 16. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, Soon S, Cathelineau X, Rozet F, Galiano M, Sanchez-Salas R, Vallancien G. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol*. 2011 ; 37 : 213-9.