

# Traitement de l'hyperparathyroïdie primaire par ultrasons focalisés à haute énergie (HIFU) : étude des modifications histologiques des parathyroïdes - Intérêt clinique

## Is High-Intensity Focused Ultrasound an Alternative to the Surgical Approach in Primary Hyperparathyroidism? Our Preliminary Experience

S Li Sun Fui [1], P Bonnichon [1], F Tissier [2], D Nordlinger [3], C Barril [1], T Delbot [4], J Pion Graff [1], L Demorgny [5], A Audebourq [2], M Fontaine [1]

1. Institut français de chirurgie endocrinienne - Hôpital Privé des Peupliers - 8, place de l'Abbé Hénocque - 75013 Paris.
2. Service d'anatomie pathologique - Hôpital Pitié-Salpêtrière - 47-83, boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris - Université Pierre et Marie Curie - Paris - Service d'anatomie pathologique - Hôpital Cochin - 27, rue du Faubourg St-Jacques - 75014 Paris - Université Paris Descartes - Paris.
3. Service de radiologie - Institut Arthur Vernes - 105, rue d'Assas - 75005 Paris.
4. Service de médecine nucléaire - Hôpital Cochin - 27, rue du Faubourg St-Jacques - 75014 Paris.
5. Département d'anesthésie - Hôpital Privé des Peupliers - 8, place de l'Abbé Hénocque - 75013 Paris.

### Mots clés

- ◆ Hyperparathyroïdie
- ◆ Ultrasons à haute énergie
- ◆ Chirurgie mini-invasive

### Résumé

L'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) est une méthode non invasive entraînant des lésions d'origine thermique dans les tissus vivants. Les effets biologiques dépendent du type de tissus traversés et de l'énergie délivrée. Les effets biologiques varient de la simple hyperthermie à la destruction tissulaire par la chaleur. De nombreuses applications de l'HIFU ont été rapportées pour traiter les cancers de la prostate, les fibromes utérins, certains glaucomes, des nodules thyroïdiens. Il était donc naturel de proposer cette méthode pour traiter les adénomes parathyroïdiens entrant dans le cadre d'une hyperparathyroïdie. Les résultats rapportés semblent soulever un certain enthousiasme qui a justifié que plusieurs équipes européennes s'y intéressent. Nous rapportons ici notre expérience de quatre expériences réalisées dans le but de d'étudier les modifications histologiques des adénomes parathyroïdiens après ultrasons à haute énergie (HIFU). Nos résultats histologiques des parathyroïdes traitées montrent que l'HIFU entraîne une nécrose partielle des glandes traitées, cependant la destruction des adénomes parathyroïdiens nous semble prématurée car aux les conditions de réalisation technique difficile s'associe une morbidité récurrentielle. Enfin, en tenant compte de facteurs d'inclusion et d'exclusion stricts le nombre de candidats susceptibles d'y avoir recours est faible. Cette technique ne peut donc pas aujourd'hui rivaliser avec les autres méthodes non invasives comme les adénomectomies sous anesthésie locale réalisées en chirurgie ambulatoire, par une courte incision presque toujours invisible après six mois, grevée d'une morbidité inférieure à 1 %, réalisable avec succès dans plus de 95 % des cas, et qui permet une analyse histologique précise de la glande.

### Keywords

- ◆ Hyperparathyroidism
- ◆ High-intensity focused ultrasound
- ◆ Mini-invasive surgery

### Abstract

HIFU is a method for non-invasively inducing thermal lesions in living tissue. Depending on the type of tissue and the energy, the biological effect may be low temperature hyperthermia, tissue (collagen) shrinkage, coagulation or lethal overheating. Many applications have been reported for HIFU treatment of cancers of the prostate, uterine fibroids, some glaucoma, thyroid nodules. It was therefore natural to propose this method to treat parathyroid adenomas of hyperparathyroidism. The results reported appear to raise some enthusiasm that justified a number of European teams are interested. We report our experience of four experiments carried out in order to study the histological changes in parathyroid adenomas after high-energy ultrasound (HIFU). Our histological results showed that parathyroid treated HIFU causes partial necrosis of treated glands, but the destruction of parathyroid adenomas seems premature because difficult technical conditions achievement joins a recurrent palsy. Finally, taking into account the inclusion and exclusion factors the number of candidates that may be used is low. Actually, this technique cannot now compete with other non-invasive methods such as adenomectomies performed under local anesthesia on an outpatient basis, with a short incision almost always invisible after six months, burdened with a lower morbidity than 1%, achieved with successful in over 95% of cases, which allows an histological analysis of the gland.

Correspondance :

La séance de l'Académie nationale de Chirurgie du 16 octobre 2013 a été consacrée au traitement des tumeurs par les ultrasons focalisés à haute énergie. Dans le cadre de cette séance, nous avons eu l'occasion de faire part de notre expérience au sujet des adénomes parathyroïdiens.

L'HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) est une méthode non invasive entraînant des lésions d'origine thermique dans les tissus vivants. Le rayonnement acoustique à haute énergie, émis par un transducteur piézo-électrique, traverse les tissus intermédiaires et concentre l'énergie au niveau d'une zone définie. L'absorption de l'énergie entraîne l'échauffement de la zone ciblée. Quand celle-ci est plus large que le faisceau du rayonnement plusieurs impulsions sont nécessaires pour traiter la zone désirée.

Les effets biologiques dépendent du type de tissus traversés et de l'énergie délivrée. Les effets biologiques varient de la simple hyperthermie à la destruction tissulaire par la chaleur. Des effets anti tumoraux ont été aussi rapportés (1) Le repérage de la zone à traiter nécessite l'intégration dans le système d'un échographe ou d'un scanner.

De nombreuses applications de l'HIFU ont été rapportées. Cette méthode de traitement est aujourd'hui routinière pour traiter les cancers de la prostate (2-5) et les fibromes utérins (6-8). Elle a également été utilisée dans le traitement de certains glaucomes (9-11), des adénomes du sein (12), des ostéomes osseux (13), des nodules thyroïdiens (14), en chirurgie esthétique (réduction de masses graisseuses) (15), dans les traitements palliatifs des cancers du pancréas (16-19) et des métastases osseuses (20,21).

Dans environ 80 % des cas, l'étiologie d'une hyperparathyroïdie primaire est en rapport avec un adénome parathyroïdien unique. Depuis plus de 20 ans, des méthodes non invasives ont été proposées pour traiter ces formes uniglandulaires : abord chirurgical ciblé sur l'adénome (22,23) mais également abord endoscopique (24), injection d'éthanol et radiofréquences (25,26). Il était donc naturel de proposer l'HIFU pour traiter certains adénomes parathyroïdiens dans le cadre d'une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire (27,28). Les résultats rapportés semblent soulever un certain enthousiasme qui a justifié l'intérêt de plusieurs équipes européennes. Nous rapportons ici notre expérience préliminaire de quatre cas. Celle-ci a été réalisée dans le but d'étudier les modifications histologiques des adénomes parathyroïdiens après ultrasons à haute énergie (HIFU). Nous avons profité de cette étude pour évaluer la faisabilité de cette méthode et donner notre avis à son sujet.

## Matériel et méthode

Cette étude prospective a été menée à l'hôpital Privé des Peupliers de janvier 2010 à septembre 2012 après approbation, le 2 décembre 2009, de ses modalités par le Comité de Protection des Personnes de l'Île-de-France.

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation des changements histologiques des glandes parathyroïdes ciblées par l'HIFU. L'objectif secondaire était de vérifier l'intégrité des cordes vocales avant et après traitement HIFU.

## Facteurs d'inclusion

- Femmes ou hommes âgés de plus de 18 ans ;
- Diagnostic établi d'hyperparathyroïdie primaire programmée pour un traitement chirurgical ;
- Lésion uniglandulaire objectivée par l'ultrasonographie ;
- Glande visualisée accessible un traitement HIFU ;
- Cordes vocales normales et mobiles en fibroscopie avant le traitement ;
- Lettre d'information et de consentement signée par le malade.

## Protocoles abandonnés : 9

- Localisations échographiques imprécises : 2
- Lésions profondes, proches de la carotide, du récurrents : 4
- Rigidité du cou : 2
- Paralysie récurrentielle pré opératoire : 1

Tableau I. Protocoles abandonnés

## Facteurs d'exclusion

- Zone de traitement inférieur à 2 cm par rapport à l'œsophage et la carotide ;
- Zone de traitement inférieur à 3 mm par rapport à la trachée ;
- Anomalie biologique contre indiquant le traitement par HIFU ;
- Rigidité du cou ;
- Impossibilité d'hyperextension du cou ;
- Antécédents d'irradiation cervicale ;
- Examen O.R.L. Préopératoire anormale ;
- Impossibilité d'un suivi régulier ;
- Femme enceinte, susceptible de l'être ou allaitant ;
- Patient participant à une autre étude clinique ;

De janvier 2010 à septembre 2012, nous avons opéré 379 hyperparathyroïdies primaires. Parmi celles-ci 14 patients, présentant les critères d'inclusion, ont été sélectionnés pour cette étude et 13 ont accepté d'y participer. Neuf patients n'ont pas été retenus pour des motifs variables (Tableau I). Quatre furent donc inscrits définitivement.

Avant l'intervention, les dossiers cliniques et biologiques étaient complétés par une laryngoscopie directe. La veille de l'intervention, une échographie faite avec le radiologue participant à l'étude évaluait la situation exacte de l'adénome et ses dimensions. C'est au terme de cette consultation que la décision définitive de réaliser le protocole HIFU était prise.

Les patients, en décubitus dorsal et légère extension du cou, étaient traités sous anesthésie générale avec intubation endotrachéale utilisant une sonde NIM (Nerve Integrity Monitoring catheter ; Medtronic) permettant une électromyographie des cordes vocales. Les prélèvements de sang pour le dosage de la PTH étaient réalisés immédiatement avant le début du traitement puis 20 minutes, 60 minutes et 90 minutes après la chirurgie.

L'appareil utilisé était un dispositif médical TH-ONE (Théraclion) ayant obtenu le marquage CE le 1er novembre 2007 couplé à un échographe/élastographe (Aixplorer). Le repérage peropératoire de l'adénome était réalisé conjointement par le chirurgien et le radiologue. La zone à détruire était précisée, au centre de l'adénome, puis les tirs étaient effectués conjointement par le chirurgien et l'ingénieur suivant les données de l'ultrasonographie en temps réel. Les doses délivrées et la durée de la session étaient choisies en fonction de l'adénome et de sa profondeur. Le changement d'aspect des images échographiques témoignait de l'efficacité du tir.

Puis les patients étaient opérés par abord localisé avec un contrôle per et postopératoire de la PTH. Les parathyroïdes enlevées étaient transmises au Service d'anatomie pathologique sans fixation à l'état frais. La moitié de la glande était analysée selon la technique NADH (29) afin de déterminer quelle partie contenait des cellules viables. L'autre moitié était analysée après fixation et inclusion dans la paraffine selon une technique standard de type hématoxyline-éosine-safran.

Les patients restaient hospitalisés 48 heures. Un contrôle laryngoscopique était réalisé en cas d'anomalie de la voix. La PTH et la calcémie étaient contrôlées avant la sortie.

## Résultats

Le traitement a été effectué chez la totalité des malades. La moyenne totale de l'énergie délivrée était de  $10.1 \pm 3.7$  kJ, nous avons réalisé en moyenne 16 tirs par adénome (8-24). La durée moyenne du traitement HIFU a été de 40 minutes (20-90). L'intervention qui suivit immédiatement le traitement HIFU a toujours permis l'exérèse de l'adénome parathyroïdien. Dans tous les cas, il y a eu un retour à la normale des valeurs de PTH en moins de 20 minutes (Fig.1). Ce résultat est resté stable à la 24e heure avec un retour à la normale de la calcémie. À un mois, le résultat restait également stable assurant la guérison de l'hyperparathyroïdie primaire. Sur le plan histologique, les analyses en technique NADH, comme en technique standard, montrant un certain degré d'anisocaryose et de nécrose partielle, ont confirmé l'efficacité du traitement (Tableau II).

Aucun patient n'a présenté un aspect cutané ou un inconfort musculaire postopératoire supérieur à ce qu'il était habituel d'observer après une chirurgie cervicale. La cicatrisation s'est faite dans des délais habituels. Aucun patient n'a présenté une hypocalcémie. Un patient a présenté une paralysie récurrentielle régressive en trois semaines.

## Discussion

L'HIFU est une technique non invasive de destruction des tumeurs solides superficielles qui a été utilisée pour traiter les tumeurs de la prostate et les tumeurs de la thyroïde. Elle a également été utilisée pour traiter des adénomes parathyroïdiens avec succès. Nos résultats histologiques montrent que l'HIFU entraîne une nécrose des glandes traitées et confirme les résultats obtenus par Kovatcheva (27,28) et Ambrosini (30). Sur le plan clinique, en particulier sur celui de la guérison de l'hyperparathyroïdie, les résultats sont plus mitigés. Ainsi, Kovatcheva a traité quatre patients en utilisant un TH-one Theraclon associé un protocole semblable à celui décrit ici. Les patients subirent deux séances d'HIFU car aucun ne fut guéri après la première. A un an, la moitié des patients étaient guéris. Ambrosini (30), en 2011, publia des résultats similaires chez quatre patients un seul cas de guérison après une séance et la diminution de la PTH et de la calcémie dans un second cas. Les résultats incertains présentés par ces auteurs nous a incité à débiter également l'étude pour évaluer la faisabilité de la méthode. Le risque de surchauffe des tissus environnants, en particulier la carotide et le nerf récurrent, nous a mené à exclure les adénomes trop proches des gros vaisseaux et les adénomes supérieurs dont les rapports avec le nerf sont plus intimes. En tenant compte de ces éléments et des facteurs d'inclusion et d'exclusion seulement 31 % des patients porteurs d'une hyperparathyroïdie ont pu être retenus pour cette étude. Cette remarque est aussi formulée par Ambrosini (12) avec seulement 13 % de patients retenus. Cependant, l'intérêt que portent aujourd'hui les patients et les médecins pour les méthodes non invasives explique que l'un d'entre eux est venu spontanément pour tester la méthode. Sur le plan technique, celle-ci nous semble difficile, longue (temps de traitement égal ou supérieur à 40 minutes) avec une position inconfortable pour les patients nécessitant une

| Patients | Age | Dimensions Adénome en cm | Modification histologiques |
|----------|-----|--------------------------|----------------------------|
| Me Gr    | 55  | 1,2*1,2*0,7              | +                          |
| Me Ga    | 57  | 2,0*1,0*0,8              | +                          |
| Me Ra    | 72  | 2,2*1,2*1,0              | +                          |
| M. Hu    | 33  | 3,1*1,6*0,8              | +                          |

Tableau II. Résultats

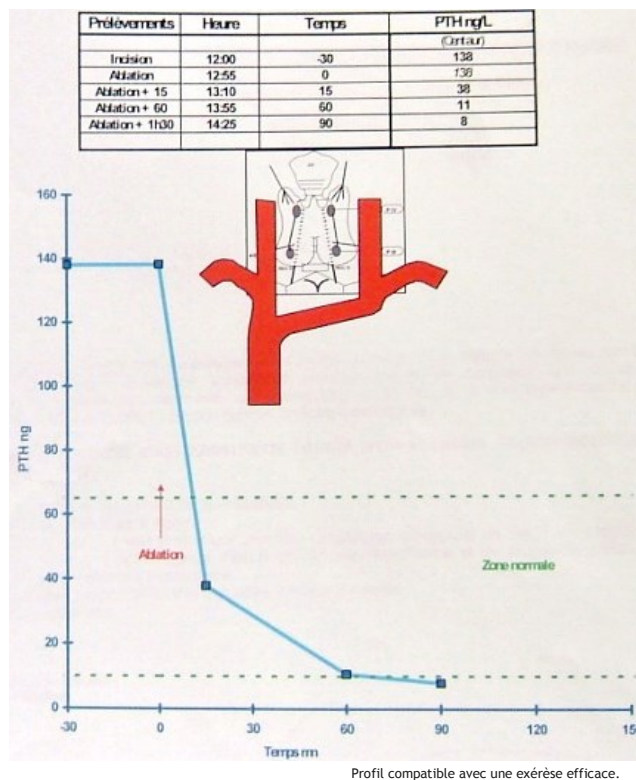


Figure 1. Courbe per et post opératoire de PTH

anesthésie générale. Enfin, le principal reproche adressé à la méthode est représenté par la morbidité récurrentielle puisque les deux auteurs précédemment cités et nous-mêmes avons totalisé trois paralysies récurrentielle sur 12 malades traités. Certes, celles-ci ont toujours été temporaires mais le risque nous semble réel et ne peut pas être négligé.

## Conclusion

Les résultats histologiques des parathyroïdes traitées montrent que l'HIFU entraîne une nécrose partielle des glandes traitées, cependant la destruction des adénomes parathyroïdiens nous semble prématurée car incertaine avec un taux de réponse de moins de 50 %, longue, associée à des conditions de réalisation technique difficiles et à une morbidité récurrentielle de plus de 10 %. Enfin, en tenant compte de facteurs d'inclusion et d'exclusion stricts le nombre de candidats susceptibles d'y avoir recours est faible. Cette technique ne peut donc pas aujourd'hui rivaliser avec les autres méthodes non invasives comme les adénomectomies sous anesthésie locale dont la durée moyenne d'intervention est de 30 minutes. Réalisées en chirurgie ambulatoire, par une courte incision presque toujours invisible après six mois, cette technique grevée d'une morbidité inférieure à 1 %, réalisable avec succès dans plus de 95 % des cas, permet une analyse histologique précise de la glande.

Cependant, nous ne pensons pas qu'il faille définitivement éliminer la technique de destruction des adénomes parathyroïdiens par ultrasons focalisés à haute énergie. En effet, elle pourrait de nouveau être envisagée grâce à une réduction de la durée de traitement et une diminution de la morbidité récurrentielle. Une voie nous semble également possible, si les progrès de l'échographie permettent d'identifier avec précision la situation du hile de la parathyroïde et donc les modalités de vascularisation de l'adénome. La destruction par ultrasons de l'artère nourricière pourrait aboutir à la nécrose de la glande et par voie de conséquence à la guérison de l'hy-

perparathyroïdie primaire. Il s'agirait alors d'une méthode simple, élégante, rapide, peu dangereuse et réalisable sous anesthésie locale en chirurgie ambulatoire.

## Conflits d'intérêts

Cette étude a été menée avec le concours de la société Théraclion - Centre d'affaires Étienne Dolet - 102, rue Étienne Dolet - 92240 Malakoff - qui en assure les moyens techniques.

## Références

- Bataille N, Vallancien G, Chopin D. Antitumoral local effect and metastatic risk of focused extracorporeal pyrotherapy on Dunning R-3327 tumors. *Eur Urol.* 1996;29:72-7.
- Poissonnier L et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol.* 2007;51:381-7.
- Crouzet S et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014;65:907-14.
- Rouviere O et al. Prostate focused ultrasound focal therapy--imaging for the future. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:721-7.
- Uchida T et al. Improved Outcomes Owing to High-intensity Focused Ultrasound Devices Version-up for the Treatment of Patients with Localized Prostate Cancer. *J Urol.* 2014.
- Kong CY et al. MRI-Guided Focused Ultrasound Surgery for Uterine Fibroid Treatment: A Cost-Effectiveness Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:361-71.
- Wang F et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2014 ;21:279-84.
- Gizzo S et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. *Reprod Sci* 2014 ;21:465-76.
- Charrel T et al. Development of a miniaturized HIFU device for glaucoma treatment with conformal coagulation of the ciliary bodies. *Ultrasound Med Biol* 2011 ;37:742-54.
- Apfel F et al. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 ;52:8747-53.
- Apfel F et al. Short- and Long-Term Effects on the Ciliary Body and the Aqueous Outflow Pathways of High-Intensity Focused Ultrasound Cyclocoagulation. *Ultrasound Med Biol.* 2014 ;40 :2096-106.
- Hynynen K et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001 ;219:176-85.
- Geiger D et al. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 2014 ;96:743-51.
- Esnault O, Franc B, Ménégau F, Rouxel A, De Kerviler E et al. High-intensity focused ultrasound ablation of thyroid nodules: first human feasibility study. *Thyroid.* 2011;21:965-73.
- Chang SL et al. Combination therapy of focused ultrasound and radio-frequency for noninvasive body contouring in Asians with MRI photographic documentation. *Lasers Med Sci* 2014 ;29 :165-72.
- Zhou Y. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2014 ;2014:205325.
- Sofuni A et al. Safety trial of high-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014 ;20:9570-7.
- Ge HY et al. High-intensity focused ultrasound treatment of late-stage pancreatic body carcinoma: optimal tumor depth for safe ablation. *Ultrasound Med Biol* 2014 ;40:947-55.
- Anzidei M et al. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Preliminary Experience for Pain Palliation and Local Tumor Control. *Invest Radiol.* 2014;49 :759-65.
- Hurwitz MD et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. *J Natl Cancer Inst* 2014 ;106(5). doi: 10.1093/jnci/dju082.
- Liberman B et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2009 ;16:140-6.
- Chapuis Y, Fulla Y, Icard P, Bonnichon P. A new approach in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism caused by adenoma. Excision under local anesthesia with peroperative control of urinary cAMP. *Presse Med.* 1990;19:817.
- Inabnet WB, Fulla Y, Richard B, Bonnichon P, Icard P, Chapuis Y. Unilateral neck exploration under local anesthesia: the approach of choice for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1999;126:1004-9.
- Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, Conte M, Bendinelli C et al. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1997;20:429-30.
- Stratigis S, Stylianou K, Mamalaki E, Perakis K, Vardaki E et al. Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 2008;69:542-8.
- Carrafiello G, Laganà D, Mangini M, Dionigi G, Rovera F et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with ultrasonographically guided percutaneous radiofrequency thermoablation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2006 ;16:112-6.
- Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, Kirilov GG, Krivoshiev SG, Arnaud F, Ortuno C, Drüeke TB. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in uraemic secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:76-80.
- Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD, Borissova AM, Hwang JH, Arnaud F, Hegedüs L. High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:830-5.
- Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gerbhart W. Enzyme histochemical analysis of the cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1991 ; 25 :991-8
- Ambrosini CE, Cianferotti L, Picone A, Torregrossa L, Segnini G et al. High-intensity focused ultrasound as an alternative to the surgical approach in primary hyperparathyroidism: a preliminary experience. *J Endocrinol Invest.* 2011 ;34:655-9.