



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

# Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate

Décembre 2010

Ce document est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de Santé**  
Service communication  
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **décembre 2010**.

© Haute Autorité de Santé – **2010**.

## ÉQUIPE

---

Ce document a été réalisé par M. le D<sup>r</sup> Paul MERCKX, docteur en médecine, MBA, chef de projet au service d'évaluation des actes professionnels, avec la participation de M. le D<sup>r</sup> Denis Jean DAVID, docteur ès sciences, adjoint au chef de service, et de M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service.

M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> Françoise ROUDOT-THORAVAL et M. le D<sup>r</sup> Christian ESPAGNO, membres de la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, ont été les référents de cette évaluation.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M<sup>me</sup> Shérazade MEBARKI et M<sup>me</sup> Louise Antoinette TUIL.

---

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

## TABLE DES MATIÈRES

---

ÉQUIPE .....	3
PRÉAMBULE .....	5
TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « DESTRUCTION PAR ULTRASON FOCALISÉS DE HAUTE INTENSITÉ PAR VOIE RECTALE D'UN ADÉNOCARCINOME LOCALISÉ DE LA PROSTATE » .....	6
I. MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	9
II. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION.....	9
II.1 SÉLECTION ET ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE.....	9
II.2 AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL .....	12
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	13
III.1 SYNTHÈSE DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE ET DES CONCLUSIONS DU GROUPE DE TRAVAIL .....	13
III.2 PERSPECTIVES : RECHERCHE CLINIQUE .....	14
IV. ILLUSTRATIONS.....	15

## PRÉAMBULE

---

Dans le cadre de ses missions, la Haute Autorité de Santé (HAS) évalue le Service attendu (SA) des actes professionnels puis, rend un avis quant à leur inscription, à la modification de leur condition d'inscription ou à leur radiation de la liste prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (CSS), c'est-à-dire la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie. L'avis de la HAS est notamment transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM), qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

L'évaluation du SA prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins, et d'impact sur les programmes et politiques de santé publique. Ces différents critères d'évaluation du SA sont définis dans l'article R. 162-52-1 du CSS.

Cet article précise également que doit être appréciée l'amélioration du SA (ASA), c'est-à-dire le bénéfice supplémentaire apporté par l'acte évalué par rapport aux techniques alternatives déjà existantes.

Ce document contient les avis de la HAS relatifs au SA et à l'ASA de l'acte ci-dessous et à son inscription à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du CSS :

« **Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate** » (code : JGNJ 900).

Cet avis s'appuie sur l'argumentaire et les conclusions du rapport d'évaluation technologique « **Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate** » (décembre 2010) de la HAS, dont le texte court figure ci-après. Ce rapport est disponible sur le site de la HAS.

## **TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION : « DESTRUCTION PAR ULTRASONS FOCALISÉS DE HAUTE INTENSITÉ PAR VOIE RECTALE D'UN ADÉNOCARCINOME LOCALISÉ DE LA PROSTATE »**

---

Le traitement d'un cancer localisé de la prostate, par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) par voie endorectale, est proposé depuis 1995. Une première évaluation, conduite en 2003 par l'Anaes, concluait à la nécessité d'une recherche clinique comparative, associée à un recul suffisant pour apprécier l'efficacité clinique de ce traitement.

En 2009, l'Association Française d'Urologie (AFU) a saisi à nouveau la Haute Autorité de Santé pour une nouvelle évaluation de cette technologie dans 2 indications précises : en première intention curative d'un cancer de la prostate, à risque faible ou intermédiaire chez un homme de 70 ans ou plus, ou en solution de rattrapage après récurrence locale postradiothérapie externe.

**Le cancer de la prostate** est fréquent, d'apparition tardive et d'évolution lente. Il est au premier rang des cancers incidents chez l'homme (71 000 nouveaux cas en 2009). Au-delà de 70 ans, la prévalence chez ce dernier est probablement supérieure à 50 %. En regard de cette prévalence considérable, le cancer de la prostate est responsable chez l'homme de 3 % des décès (« seulement ») survenant dans 75 % des cas au-delà de 75 ans. Cette discordance apparente est relative avant tout à l'histoire naturelle de la maladie.

L'âge médian, au moment du diagnostic, est de 70 ans. Le diagnostic est le plus souvent orienté par le dosage de l'antigène spécifique prostatique sérique (PSA) chez un patient asymptomatique (dépistage individuel). Dans ces circonstances, le diagnostic d'adénocarcinome prostatique est fait au stade de tumeur localisée dans 90 % des cas. L'appréciation du risque évolutif tumoral, de récurrence et de décès spécifique (lié à la maladie) est cruciale, mais encore très approximative. Dans ces conditions imparfaites, 2 fois sur 3 le risque évolutif tumoral, estimé selon des paramètres cliniques (stade tumoral), biochimiques (PSA) et histologiques (score de Gleason) est jugé « faible » ou « intermédiaire » au moment du diagnostic. Cette stratification du risque, associée à l'estimation de l'espérance de vie relative à l'âge et aux pathologies associées, conditionne le choix thérapeutique.

Aucune alternative thérapeutique curative n'a cependant clairement démontré de supériorité de manière définitive (très peu d'essais comparatifs entre les alternatives thérapeutiques sont disponibles). La chirurgie (prostatectomie radicale), la radiothérapie externe conformationnelle et la curiethérapie sont les solutions curatives de référence actuellement proposées, dans un très grand nombre de cas de cancers localisés à risque faible ou intermédiaire.

Dans ce contexte, à la fois fréquent et incertain, des estimations prudentes permettent de formaliser un rapport risque-bénéfice du traitement curatif (de référence) utile pour la décision. Un cancer de la prostate localisé, toutes formes confondues, le plus souvent à risque faible ou intermédiaire au moment du diagnostic, s'accompagne d'une mortalité spécifique à 10 ans de l'ordre de 15 % en l'absence de traitement curatif. L'espérance de vie normale d'un patient de 70 ans (15 ans) est ainsi amputée de 3 années. Le gain de survie spécifique à 10 ans du traitement curatif par rapport au traitement palliatif (hormonothérapie essentiellement) différé (ou attente vigilante) a été estimé à 5 % (réduction du risque relatif de décès spécifique de 35 %, significative au-delà de 8 ans). Ce qui correspond à un gain d'espérance de vie approximativement d'une année pour un patient de 70 ans. En contrepartie, des effets indésirables invalidant la qualité de vie à long terme (incontinence,

impuissance, syndrome rectal) sont associés au traitement curatif dans 10 à 30 % des cas, selon l'option curative retenue.

En pratique, l'arbitrage entre les alternatives curatives d'un cancer, localisé à risque faible ou intermédiaire, met en rapport d'une part, l'agression immédiate et les effets indésirables plus sévères de la chirurgie avec, d'autre part, une efficacité moins probante de la radiothérapie sur la survie, la progression tumorale, et le risque de récurrence. La chirurgie est ainsi proposée aux patients les plus jeunes, jugés plus aptes à tolérer les conséquences immédiates du traitement avec un bénéfice attendu sur la survie plus important ; la radiothérapie, moins agressive, est proposée aux patients plus âgés.

Compte tenu du bénéfice incertain et limité sur la survie du traitement dans les formes les plus précoces, des effets indésirables possibles du traitement curatif, et des préférences exprimées par le patient, une option curative différée (surveillance active) est également proposée dans les formes à risque faible. Une attitude curative peut aussi être délibérément abandonnée au profit d'un traitement palliatif éventuel, différé jusqu'à l'apparition de signes cliniques de progression tumorale (attente vigilante). Cette attitude est d'autant plus justifiée que l'espérance de vie est réduite. En réalité, une demande de soins forte explique, en partie, un recours relativement peu fréquent, compte tenu du stade précoce du cancer avéré et/ou de l'âge des patients au moment du diagnostic, à ces solutions d'attente.

**L'incidence d'une récurrence tumorale après radiothérapie** (externe) est une situation fréquente. En fonction de la définition adoptée et du recul possible, les taux de récurrence biochimique (PSA) varient de 10 à 60 %, survenant entre 2 et 10 ans, après l'irradiation prostatique initiale.

La mortalité spécifique à 10 ans est alors de l'ordre de 50 %, en l'absence de traitement curatif. Ce qui correspond approximativement à une amputation de plus de la moitié de l'espérance de vie d'un patient de 70 ans, sans autre comorbidité. Les conséquences de la récurrence locale sur la survie, avec ou sans traitement, dépendent étroitement du stade tumoral initial.

Aucune étude comparative ne permet de conclure à l'efficacité du traitement curatif dans cette indication. Seules sont disponibles des séries de cas sélectionnés hétérogènes, relatives respectivement à la prostatectomie radicale, chirurgie lourde et particulièrement difficile dans ce contexte postirradiation, à la cryothérapie ou à la curiethérapie dites de sauvetage. Les effets indésirables des traitements dans ce contexte sont, à la fois, fréquents et sévères (incontinence grades 2 et 3 dans 20 à 30 % des cas, troubles rectaux invalidants dans 5 à 10 % des cas). En pratique, la prescription d'un traitement curatif de rattrapage postradiothérapie est jusqu'alors relativement peu fréquente.

Ainsi, l'opportunité d'un nouveau traitement curatif du cancer de la prostate dans ces deux indications est relative d'une part, à la réduction escomptée des effets indésirables du traitement curatif en première intention dans des conditions de non-infériorité sur la survie par rapport aux alternatives de référence, d'autre part, à la faisabilité d'un traitement de sauvetage peu invasif et à la réduction attendue de la mortalité spécifique en cas de récurrence tumorale postradiothérapie.

**Deux dispositifs de traitement par HIFU par voie endorectale** sont disponibles sur le marché européen : Ablatherm® EDAP-TMS, Lyon, France et Sonablate® Focus Surgery, Indianapolis, In, USA. Ce dernier dispositif de traitement n'est pas distribué en France.

Le principe du traitement est d'induire une fibrose secondaire complète de la prostate, après destruction des cellules cancéreuses. Une nécrose tissulaire de coagulation est obtenue par effet thermique et de cavitation induite, sur une zone cible très précise, par un faisceau d'ultrasons de haute intensité appliqués sur une durée de quelques secondes (« tirs »). L'ensemble du volume prostatique (fractionné en blocs) est traité par voie endorectale par blocs successifs, sous contrôle échographique (en temps réel pour les appareils de dernière génération). La procédure de traitement par Ablatherm® est en grande partie robotisée (le déplacement de la sonde endorectale est motorisé), au sein d'un dispositif complexe et sécurisé. La procédure de traitement Sonablate® associée à une infrastructure technique moins lourde est plus opérateur-dépendante. Dans les 2 cas, une immobilité stricte du patient est nécessaire ; l'intervention se déroule sous anesthésie générale ou périmédullaire associée à une sédation profonde au cours d'une hospitalisation de courte durée.

En première intention curative, le traitement par HIFU est précédé d'une résection transurétrale de prostate, associée à un sondage vésical à double courant. L'objectif est de réduire l'hypertrophie prostatique (le volume de la prostate doit être inférieur à 40 mL pour être accessible au traitement), et diminuer le risque de rétention vésicale induite par l'œdème prostatique et l'obstruction urétrovésicale par des débris nécrotiques. La durée totale de l'intervention est d'environ 2 heures.

Des paramètres spécifiques de réglages (intensité et profondeur des ultrasons) sont utilisés en cas de retraitement par HIFU ou en cas de rattrapage, en seconde intention curative, après radiothérapie. Dans cette dernière indication, une simple incision cervicoprostatique bilatérale est réalisée avant le traitement par HIFU. L'épaisseur de la paroi rectale (fibrose postradique), au-delà de 6 mm, est une contre-indication du traitement.

Plus de 22 000 patients, atteints d'un cancer de la prostate, ont été traités dans 250 centres, répartis à travers le monde par le dispositif Ablatherm®, distribué en France, et très directement l'objet de cette évaluation.

L'AFU propose l'utilisation du traitement par HIFU, option chirurgicale urologique, dans 2 indications précises :

- en première intention curative, le patient cible à 70 ans ou plus, avec une espérance de vie supérieure à 5 ans, souffrant d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire, restreint à un taux de PSA <15 ng.mL<sup>-1</sup> et un score de Gleason = < [3+4] ;
- en seconde intention curative (rattrapage), le traitement est proposé en cas de récurrence locale stricte, chez un patient traité en intention curative par radiothérapie externe d'un cancer localisé, accessible initialement au traitement chirurgical.

Le bénéfice attendu du traitement par HIFU est une réduction de la mortalité spécifique, associée à une réduction des effets secondaires invalidant la qualité de vie à long terme.

En première intention, ce bénéfice clinique, escompté (supériorité sur la survie par rapport au traitement palliatif, non-infériorité sur la survie associée à une meilleure tolérance du traitement curatif par comparaison avec les alternatives curatives, immédiates ou différées : radiothérapie, chirurgie), serait obtenu de manière peu invasive, reproductible, renouvelable en première intention en cas d'échec initial, et non exclusif d'une solution alternative (radiothérapie).

En solution de rattrapage après radiothérapie, le bénéfice attendu du traitement par HIFU, peu invasif et reproductible, est avant tout un gain important sur la survie.

L'AFU et la FNCLCC<sup>1</sup> ont défini des critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement du cancer localisé de la prostate en 2001. En conformité avec ces standards, les critères de jugement d'efficacité clinique du traitement par HIFU ont été la survie (spécifique, sans métastase, sans récurrence ou progression tumorale, et/ou sans recours à un autre traitement), et les effets secondaires associés aux options curatives de référence.

La sécurité du traitement a été appréciée par la survenue de complications périopératoires (incidences, et conséquences cliniques), associées au traitement par HIFU.

## **I. MÉTHODE D'ÉVALUATION**

La méthode d'évaluation, utilisée dans ce rapport, est fondée sur l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique et la position argumentée de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

La recherche documentaire, pour chaque indication (en première intention curative ou en solution de rattrapage), a porté sur les publications en langue anglaise ou française parues entre janvier 2000 et octobre 2010, répertoriées dans les principales banques de données, respectivement de rapports d'agence d'évaluation technologique, de recommandations pour la pratique clinique, de revues systématiques, d'études primaires, et d'essais cliniques en cours de réalisation. Des travaux, soumis pour publication, ont été transmis par les auteurs contactés pendant cette évaluation technologique.

Un groupe de travail a réuni une seule fois, au décours de l'analyse de la littérature, onze professionnels représentant les spécialités concernées (urologues, radiothérapeutes, oncologues médicaux, radiologues, médecins généralistes), et un représentant d'une association de patients. Le groupe de travail a répondu à deux reprises à un questionnaire établi, selon le mode d'une cotation quantitative discontinue, issue de la méthode de consensus formalisé de la HAS. Les questions étaient relatives à l'analyse de la littérature, à l'efficacité clinique et à la sécurité du traitement, et à l'utilisation du traitement par HIFU en routine.

## **II. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION**

### **II.1 Sélection et analyse critique de la littérature**

La sélection documentaire a été très large. En effet, aucune étude comparative, thérapeutique, sur les critères cliniques de jugement (survie spécifique, survie sans métastase, survie sans recours à un autre traitement spécifique) ou critères intermédiaires, (survie sans récurrence biochimique et / ou histologique) n'a été retrouvée. Aucune étude d'observations n'a été identifiée pour apprécier le lien entre le choix d'une option thérapeutique (traitement par HIFU *versus* une autre option) et les effets indésirables observés. Toutes les séries de cas relatives aux conséquences cliniques du traitement par HIFU, dans ce contexte, ont été sélectionnées. Deux essais cliniques non randomisés sont en cours, comparant le traitement par HIFU, en première intention curative d'un cancer localisé de la prostate à risque faible, avec la cryothérapie et la curiethérapie. Le critère de jugement retenu est intermédiaire, et relatif dans les deux cas à la survie sans récurrence biochimique.

Aucun rapport d'évaluation technologique n'a recommandé, à ce jour, la prise en charge du traitement par HIFU, en dehors d'un protocole de recherche clinique ou au minimum l'inscription de chaque patient traité dans un registre d'inclusions. Deux rapports d'évaluation technologique sont en cours de réalisation. Aucune recommandation pour la pratique

---

<sup>1</sup> FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer.

clinique n'a retenu formellement le traitement par HIFU comme une option thérapeutique, en dehors d'un cadre strict de recherche clinique (au minimum inscription de chaque patient traité dans un registre d'inclusions). Les revues systématiques, publiées jusqu'alors, ont conclu à un niveau de preuve d'efficacité clinique insuffisant, et à la nécessité d'un recul et d'une recherche clinique comparative supplémentaires.

L'analyse des séries de cas (descriptions de cas sélectionnés recevant tous le même traitement sans comparaison d'alternatives) a permis surtout d'identifier les complications périopératoires et les effets secondaires associés au traitement par HIFU, dans chacune des deux indications proposées. L'évaluation de l'efficacité clinique attendue du traitement n'est pas possible dans ce contexte, en l'absence de comparaison.

- Dix-sept séries de cas ont été publiées par 14 équipes européennes, japonaises ou nord-américaines, regroupant environ 2000 patients (âge médian 70 ans), traités par HIFU, *en première intention curative* d'un cancer localisé T1-2 NxM0 à risque faible ou intermédiaire dans 90 % des cas, par les 2 types de dispositifs (Ablatherm®, Sonablate®), le plus souvent de première génération commerciale. Un traitement néo-adjuvant avait précédé le traitement par HIFU dans 30 à 40 % des cas. Dans 10 à 20 % des cas, dans les séries les plus récentes, une seconde session (séance) de traitement par HIFU était jugée nécessaire (taux de PSA supérieur à un seuil, et biopsie prostatique positive). Le recul médian maximum était de 6,4 ans. Les taux de patients perdus de vue n'ont pas été rapportés dans 80 % des publications. Dans ces conditions, le taux de survie spécifique à 8 ans a été estimé à 98 %, IC95 [82 % ; 99 %]. Le taux de survie, sans progression tumorale ou récurrence biochimique à 5 ans, a été estimé compris entre 66 % et 77 %, selon la définition adoptée.

En l'absence de traitement néo-adjuvant, les taux de survie spécifique et sans métastase à 8 ans ont été estimés plus précisément dans une série récente (803 observations sélectionnées), issue du registre d'inclusions AFU-@registry, reprenant en partie des cas publiés, à 99 % IC95 [95 % ; 99 %] pour la survie spécifique, et 97 % IC95 [93 % ; 99 %] pour la survie sans métastase. Par hypothèses (non testées), ces valeurs sont comparables aux données relatives aux alternatives curatives de référence (radiothérapie, prostatectomie radicale) (cf. *Tableau 1*).

Aucune complication périopératoire systémique grave, imputable au traitement par HIFU, n'a été rapportée. Les complications périopératoires, locorégionales, ont été fréquentes. Une rétention vésicale a été observée dans 10 à 20 % des cas, traitée le plus souvent par sondage vésical prolongé 1 à 2 semaines, accompagné d'un geste de désobstruction urinaire nécessaire dans 2 à 10 % des cas. Une infection urogénitale a été rapportée dans 2 à 10 % des cas. Une fistule recto-urétrale, complication plus sévère et plus fréquente dans les séries les plus anciennes, et en cas de retraitement, a été observée dans 1 à 2 % des cas ; elle a été traitée par dérivation urinaire simple ou double – urinaire et digestive –, et éventuellement au décours par une chirurgie de reconstruction. Les données, non publiées, issues du registre d'inclusions sont concordantes avec les données publiées récentes.

À long terme, les effets indésirables, associés au traitement par HIFU, ont été l'incontinence urinaire (grades 2 et 3 : entre 4 et 6 %) et l'impuissance après traitement, avec une fréquence de l'ordre de 50 %. Par hypothèses (non testées), ces valeurs sont comparables aux valeurs observées après radiothérapie (la radiothérapie étant associée à une incidence plus importante de syndrome rectal) (cf. *Tableau 2*).

- Trois séries de cas (environ 400 patients d'âge moyen 68 ans) relatives au *traitement de rattrapage postradiothérapie externe* ont été publiées par 3 équipes européennes avec les 2 dispositifs disponibles, de générations différentes. La situation clinique des patients traités dans cette indication était très variable. Dans 50 % des cas, le risque tumoral initial était élevé, et le score de Gleason était supérieur à 7 au moment de la récurrence. Cinquante pour-cent des patients avaient bénéficié d'un traitement hormonal

interrompu ou non au moment du traitement de rattrapage par HIFU. Le suivi médian maximum était de 3,2 ans.

Le taux de survie spécifique à 5 ans a été estimé à 90 % IC95 [80 % ; 96 %]. Le taux de survie sans progression tumorale ou récurrence biochimique à 5 ans a été estimé à 44 % IC95 [30 % ; 59 %], et corrélé au risque tumoral initial. Par hypothèses (non testées), ces valeurs sont comparables aux valeurs observées récentes après une prostatectomie radicale de sauvetage, solution curative la mieux documentée (séries de cas) dans ce contexte (cf. *Tableau 3*).

Aucune complication périopératoire systémique grave n'a été rapportée. Les complications périopératoires locorégionales ont été fréquentes (rétention vésicale entre 20 et 40 % des cas, infection urogénitale entre 2 et 15 % des cas) et sévères (fistule recto-urétrale entre 3 et 5 % des cas).

Les effets indésirables à long terme du traitement par HIFU dans cette indication de rattrapage sont fréquents et invalidants (incontinence urinaire grades 2 et 3 : 30 %, complications rectales) ; l'impuissance dans ce contexte est habituelle. Par hypothèses (non testées), ces valeurs sont comparables aux valeurs observées après prostatectomie radicale de sauvetage (*Tableau 3*).

En marge de la question posée de l'efficacité du traitement par HIFU, la réalisation possible d'un traitement de rattrapage en cas de récurrence post-HIFU par radiothérapie externe a fait l'objet d'une série de 100 cas (une partie de ce travail incluant 55 patients a été publiée). Le taux de survie sans récurrence biochimique à 4 ans a été de 75 % IC95 [58 % ; 87 %]. Un décès postopératoire (après cystectomie d'hémostase) est survenu au décours de cette séquence thérapeutique. Les incidences des effets secondaires, incontinence grades 1-3 et impuissance, ont été respectivement de 32 % et 82 %.

Conclusions de l'analyse de la littérature médicale :

- Le recul disponible (insuffisant pour estimer avec précision la survie au-delà de 8 ans), et le faible degré de preuve associé à la méthode adoptée pour la recherche clinique (descriptions de séries de cas sélectionnés) et à des restrictions majeures pour interpréter les résultats (co-interventions, matériel de générations différentes, critères intermédiaires variés, perdus de vue non rapportés) ainsi qu'un biais possible de publication ne permettent pas de conclure au bénéfice clinique du traitement par HIFU, en termes de survie et de meilleure tolérance au traitement curatif. Ces résultats sont insuffisants vis-à-vis des standards retenus par l'AFU et la FNCLCC en 2001, pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement du cancer localisé de la prostate ;
- Les complications périopératoires sont locorégionales, fréquentes (rétention et infection urinaires), et éventuellement sévères (fistule recto-urétrale) dans un nombre de cas beaucoup plus faible, en particulier en situation de rattrapage. L'incidence de ces complications pourrait être réduite avec les dispositifs plus récents, l'utilisation de réglages spécifiques et l'apprentissage des opérateurs ;
- Enfin, les contraintes relatives au traitement ne sont pas négligeables (hospitalisation, anesthésie, sondage vésical).

Il est peu probable que les essais contrôlés, en cours du traitement par HIFU en première intention curative (fins prévues en décembre 2010), modifient les conclusions relatives à l'efficacité sur la survie dans cette indication. En effet, seuls sont inclus les patients souffrant d'un cancer localisé à risque faible (de récurrence et de décès) ; le critère de jugement est

intermédiaire (survie sans récurrence biochimique avec un suivi minimum des patients de 2 ans) ; le bénéfice clinique du comparateur (cryothérapie, curiethérapie) sur la survie n'est pas établi ; enfin, le design de l'étude (absence de randomisation) génère des groupes de patients traités différents, et peu d'ajustements seront possibles, compte tenu du faible nombre d'événements attendu à court terme dans cette indication.

En solution curative de rattrapage, l'important bénéfice attendu du traitement sur la survie n'est démontré pour aucune alternative. Aucun essai contrôlé n'est en cours actuellement dans cette indication. La faisabilité opératoire du traitement par HIFU (par comparaison avec la prostatectomie radicale de sauvetage) devrait permettre une démonstration plus facile de l'efficacité clinique (par comparaison avec un traitement hormonal seul) du traitement dans ce contexte.

## II.2 Avis du groupe de travail

Le groupe de travail a reconnu le faible degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement par HIFU dans la littérature médicale.

Les experts ont souligné que les complications périopératoires (sécurité) du traitement par HIFU signalées dans la littérature correspondaient à la description de patients traités avec un matériel plus ancien, quel que soit le dispositif Ablatherm® ou Sonablate®. Matériel qui n'est actuellement plus utilisé (depuis 2005). La durée d'observation nécessaire sur la survie a entraîné une « contamination » des séries, donc des incidences et de la sévérité des complications rapportées. Ces complications seraient moins fréquentes et moins sévères avec l'utilisation de solutions technologiques plus récentes et sophistiquées (imagerie intégrée et algorithmes de réglages spécifiques de l'indication). Le volume d'activité (seuils non définis) et l'expertise de centres référents est également un facteur de sécurité, en particulier dans les situations de rattrapage postradiothérapie externe.

### Des recommandations ont été formulées par les experts :

- Le traitement par HIFU *en première intention curative* pourrait être proposé à des patients avec un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire, *demandeurs d'un traitement curatif, non-candidats aux solutions de référence actuelles*, âgés de plus de 70 ans et souffrant éventuellement de comorbidité(s) et d'une altération de la capacité fonctionnelle modérée, et / ou de signes fonctionnels urinaires (un geste urologique est envisagé) ;
- En seconde intention de rattrapage postradiothérapie externe, compte tenu du bénéfice attendu sur la survie et en l'absence d'alternative en pratique clinique (la chirurgie de sauvetage est difficile et exceptionnelle), le traitement par HIFU est une option proposée, dans des centres experts définis par un seuil d'activité à préciser, à certains patients sans restriction d'âge, à risque tumoral initial non élevé, en tenant compte du PSA et des résultats de la biopsie avant traitement par HIFU, en l'absence d'extension ganglionnaire ou métastatique (et micrométastatique) ;
- Une recherche clinique supplémentaire est indispensable. Mais cela ne devrait pas être un frein à l'utilisation du traitement dans un cadre défini, dans une perspective d'amélioration de la qualité (registre d'inclusions, pilotage, audits cliniques).

### III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

#### III.1 Synthèse de l'analyse de la littérature et des conclusions du groupe de travail

Les questions posées étaient relatives à :

- *L'efficacité clinique du traitement :*  
Réduction de la mortalité associée au traitement par HIFU comparée au traitement palliatif (différé ou immédiat), et non-infériorité sur la survie du traitement par HIFU par comparaison avec une alternative de référence incluant une solution d'attente d'un traitement curatif.  
Réduction des effets indésirables du traitement curatif à long terme (mois, années) par comparaison du traitement HIFU avec les alternatives de référence.
- *La sécurité du traitement :*  
Incidence des événements et complications spécifiques (opératoires, postopératoires à court terme), facteurs de risque et pronostic de ces événements.

Les conclusions de cette évaluation sont graduées selon la méthode GRADE<sup>2</sup>.

**Traitement par HIFU en première intention curative : GRADE 2-C<sup>3</sup>**

Le *patient cible* (proposé par le demandeur AFU) du traitement évalué est âgé de 70 ans ou plus, avec une espérance de vie supérieure à 5 ans (absence de comorbidité sévère), avec un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire avec un taux de PSA < 15 ng.mL<sup>-1</sup>, et un score de Gleason = < 7 limité à la forme [3 + 4].

- Le degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement par HIFU dans la littérature est faible.  
Dans ce contexte, aucun traitement curatif n'a clairement démontré de bénéfice sur la survie de manière définitive.  
Les conclusions du groupe de travail s'accordent avec cette analyse.
- Les complications postopératoires, rapportées dans la littérature, sont locorégionales, fréquentes et non négligeables. L'utilisation de solutions technologiques plus récentes et l'apprentissage des opérateurs sont susceptibles de réduire l'incidence et la gravité de ces complications.

**Sur la base des données disponibles, le rapport bénéfice-risque du traitement par HIFU en première intention curative ne peut pas être estimé.** Il est éventuellement défavorable par comparaison avec les alternatives de référence incluant une solution d'attente possible.

Cependant, dans le cadre des indications définies par l'AFU (cf. patient cible), les patients âgés de plus de 70 ans *informés et demandeurs d'un traitement curatif, mais non-candidats à une alternative de référence* (espérance de vie réduite, liée à l'âge ou à une comorbidité modérée, ou avec des signes fonctionnels urinaires [un geste urologique est possible]), pourraient bénéficier d'un traitement par HIFU. *Ce bénéfice clinique n'est actuellement pas démontré.*

<sup>2</sup> GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*. BMJ 2004 ; 328 :1490.

<sup>3</sup> GRADE 2-C : Le rapport bénéfice attendu / contreparties du traitement n'est pas clair (il dépend de l'état physiologique et de la pathologie – gain escompté –, des opportunités de traitement et des préférences du patient) ; le degré de preuve de l'efficacité clinique (survie et tolérance) du traitement est faible.

(En cas d'échec du traitement par HIFU, un traitement de rattrapage par radiothérapie externe pourrait être proposé dans des cas sélectionnés [espérance de vie, liée à l'âge et aux comorbidités, bilan carcinologique]. *Le bénéfice sur la survie de cette séquence thérapeutique n'est pas démontré.*

**Traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe : GRADE 1-C<sup>4</sup>**

Le *patient cible* (proposé par le demandeur) a une récurrence locale d'un cancer localisé de la prostate traité en première intention curative par radiothérapie externe. Ce cancer localisé était initialement accessible à un traitement chirurgical.

- Le degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement par HIFU dans la littérature est faible.

Le bénéfice espéré (*non démontré*) sur la survie dans ce contexte est important.

Aucune alternative cependant n'a démontré jusqu'alors de bénéfice sur la survie. La solution de référence (séries de cas les plus importantes) est la prostatectomie radicale de sauvetage, chirurgie difficile très opérateur-dépendante, accompagnée de complications fréquentes et sévères. En pratique, le traitement chirurgical de sauvetage est rarement proposé. Des alternatives moins invasives et techniquement plus simples sont explorées (traitement par HIFU, curiethérapie et cryothérapie de sauvetage).

Les conclusions du groupe de travail s'accordent avec cette analyse.

- Les complications postopératoires du traitement par HIFU rapportées dans la littérature sont locorégionales, fréquentes et sévères dans ce contexte. L'utilisation de paramètres de réglage spécifiques, et les volumes d'activité plus importants de centres experts sont susceptibles de réduire l'incidence et la gravité de ces complications.

**Sur la base des données disponibles, le rapport bénéfice-risque du traitement par HIFU en traitement de rattrapage ne peut pas être estimé. Il pourrait être favorable par comparaison avec le traitement hormonal seul, mais le bénéfice clinique sur la survie dans cette situation n'est pas démontré.**

Le traitement par HIFU dans cette indication est une option possible, chez des patients *sélectionnés en fonction du bilan carcinologique initial et au moment de la récurrence*. La mise en œuvre du traitement devrait être confiée à un centre expert, défini par un volume d'activité au-delà d'un seuil à préciser.

Dans l'attente des résultats d'une recherche clinique comparative, la mise en œuvre d'un traitement par HIFU devrait s'accompagner d'une « démarche vers la qualité » comprenant au minimum la constitution d'un comité de pilotage, la réalisation d'audits cliniques, et la tenue d'un registre d'inclusions particulièrement attentif aux complications postopératoires éventuellement imputables au traitement et soumis à un contrôle de qualité et à la publication de ses résultats.

### III.2 Perspectives : recherche clinique

Un recul supplémentaire et une recherche clinique comparative sont indispensables.

La réalisation d'essais contrôlés est difficile. Aux effectifs relativement importants de patients requis, s'ajoute le recul nécessaire à l'observation des événements clés, relatifs en

<sup>4</sup> GRADE 1-C : Le bénéfice attendu (survie) serait plus grand que les contreparties du traitement (incidences et impacts des événements) ; le degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement est faible. Cette conclusion intermédiaire tient compte du manque d'alternative dans cette situation particulière.

particulier au bénéfice attendu. Des études d'observations, convenablement conduites, pourraient permettre d'apporter des réponses plus rapides aux incertitudes actuelles. Sur la base des données disponibles, en l'absence d'une recherche clinique décisive en cours, et compte tenu du délai nécessaire pour une recherche clinique originale contributive, une nouvelle évaluation technologique n'apparaît pas nécessaire avant un délai de cinq années.

#### IV. ILLUSTRATIONS

Principaux repères cliniques pour comparer (*par hypothèses\**) le traitement par HIFU aux alternatives de traitement d'un cancer localisé de la prostate (bilan clinique).

**Tableau 1.** Traitement de première intention : bénéfice attendu.

Traitement de première intention	Attente vigilante (WW)	PR	REXT (+/- ADT)	Curie thérapie	HIFU (+/-NADT) (publié 06-2010)	HIFU (NADT-) (Registre)
<i>Bénéfice attendu</i>						
Survie spécifique à 8 ans (%)	90 [86 ; 93]	95 [91 ; 97]	{60 ; 99}	{80 ; 90}	<b>98</b> <b>[82 ; 99]</b>	99 [95 ; 99]
Survie sans métastase à 8 ans (%)	81 [76 ; 85]	89 [84 ; 92]	93 [86 ; 96]	NR	<b>NA</b>	97 [93 ; 99]
Survie sans traitement hormonal à 5 ans (%)	70 [65 ; 75]	80 [75 ; 85]	{60 ; 80}	NR	<b>77</b> <b>[59 ; 89]</b>	72 [66 ; 77]
Survie sans progression tumorale locale à 5 ans (%)	73 [68 ; 78]	92 [88 ; 95]	{60 ; 85}	{60 ; 95}	<b>66</b> <b>[60 ; 72]</b>	75 [69 ; 80]

**Tableau 2.** Traitement de première intention : contreparties immédiates et à long terme.

Traitement de première intention	WW	PR	REXT (+/- ADT)	Curie thérapie	HIFU (+/-NADT) (publié)	HIFU (NADT-) (Registre, non publié)	HIFU (+/-NADT) (Lyon, non publié)
<i>Contreparties</i>							
Mortalité péri opératoire (%)	-	(0.5)	0	0	<b>0</b>	NR	NR
Durée du séjour hospitalier (USA, France : médiane, jours)	-	USA : 5 ; F : 9	1	2	<b>3</b>	NR	NR
Rétention urinaire (%)	NR	(0 ; 10)	0	(2 ; 8)	<b>(10 à 20)</b>	6 [4 ; 8]	5 [3 ; 8]
Infection uro-génitale (%)	NR	NR	0	NR	<b>(2 à 10)</b>	2.5 [1.5 ; 4]	1,6 [0,7 ; 4]
Fistule recto urétrale (%)	NR	(0 ; 2)	(0 ; 2)	NR	<b>(1 à 2)</b>	0.8 [0.3 ; 2]	0,6 [0 ; 2]
Incontinence U : tous grades (%)	(4 ; 7)	(15 ; 35)	(12 ; 14)	(12 ; 15)	<b>(10 à 15)</b>	12 [9 ; 14]	20 [16 ; 25]
Incontinence U : grades 2, 3 (%)	-	(8 ; 15)	(4)	(5)	<b>(4 à 6)</b>	6 [4 ; 8]	4 [2 ; 7]
Autres signes fonctionnels urinaires (brûlures, dysurie) (%)	NR	(22)	(14)	(18)	<b>NR</b>	0.5 [0.2 ; 1.4]	NR
Impuissance habituelle (%)	(32 ; 40)	(50 ; 80)	(31 ; 80)	(30 ; 80)	<b>(50 à 60)</b>	NR	80 [67 ; 89]
Troubles intestinaux invalidants (syndrome rectal, diarrhée) (%)	(2 ; 16)	(2 ; 14)	(11 ; 29)	(10)	<b>NR</b>	NR	NR

PR : Prostatectomie radicale ; REXT : Radiothérapie externe ; (N) ADT : Hormonothérapie (néo)-adjuvante ; (Incontinence) U : Urinaire ; NA : Non disponible ; NR : Non rapporté ; [entre crochets] : Intervalles de confiance à 95 % ; (entre parenthèses) : Valeurs les plus souvent rapportées ; {entre accolades} : Étendues.

\* Ces valeurs proviennent de sources différentes.

**Tableau 3.** Traitement de rattrapage postradiothérapie externe.

Traitement de rattrapage [Post-radiothérapie externe]	Tt. H°	PR	CurieT	CryoT	HIFU (+/-ADT) (publié)	HIFU (+/-ADT) (non publié)
<i>Critère de jugement</i>						
<i>Bénéfice attendu</i>						
Survie spécifique 5 ans (%)	{40 ; 76}	85 [80 ; 90]	(80)	(90)	<b>90</b> <b>[80 ; 96]</b>	90 [84 ; 94]
Survie sans progression tumorale locale 5 ans (%)	NA	(50 ; 60)	(20 ; 70)	(40 ; 60)	<b>50 [36 ; 63]</b>	27 [20 ; 36] (45, 29, 22)
<i>Contreparties</i>						
Mortalité péri opératoire (%)	-	(0.2)	0	(0.2)	<b>NR</b>	NR
Rétention urinaire (%)	NR	(22 ; 24)	(17 ; 30)	(17 ; 40)	<b>(20 ; 40)</b>	16 [12 ; 21]
Fistule recto urétrale (%)	-	{0 ; 15} (3)	{0 ; 15} (2)	{0 ; 11} (3)	<b>(3 ; 5)</b>	2 [1 ; 4]
Incontinence U : tous grades (%)	(7 ; 76)	(29 ; 70)	24	36	<b>(40 ; 50)</b>	47 [41 ; 52]
Incontinence U : grades 2, 3 (%)	NR	(35 ; 45)	(4 ; 10)	{17 ; 36}	<b>31 [25 ; 37]</b>	23 [19 ; 28]
Brûlures urinaires, dysurie (%)	NR	(24)	(17)	(17)	<b>NR</b>	NR
Troubles intestinaux invalidants (syndrome rectal, diarrhée) (%)	NR	(4 ; 8)	(3 ; 10)	(1 ; 5)	<b>NR</b>	0.7 [0.2 ; 2.5]

Tt. H°: Traitement hormonal ; PR : Prostatectomie radicale ; CurieT : Curiethérapie ; CryoT : Cryothérapie ; ADT : Hormonothérapie adjuvante ; (Incontinence) U : Urinaire ; NA : Non disponible ; NR : Non rapporté ; [entre crochets]: Intervalles de confiance à 95 % ; (entre parenthèses): Valeurs les plus souvent rapportées ; {entre accolades}: Étendues.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)