



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

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

Décembre 2010

Ce rapport est téléchargeable sur
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 rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **décembre 2010**.

© Haute Autorité de Santé – **2010**.

ÉQUIPE

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

M^{me} le D^r Françoise ROUDOT-THORAVALE et M. le D^r Christian ESPAGNO, membres de la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, ont été les référents de cette évaluation.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Maud LEFEVRE, et la participation de M^{me} Christine DEVAUD, adjointe au chef de service, et de M^{me} le D^r Frédérique PAGES, docteur ès sciences, chef de service.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par M^{me} Shérazade MEBARKI et M^{me} 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

TABLE DES MATIÈRES

ÉQUIPE	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LEXIQUE	8
RÉSUMÉ	9
INTRODUCTION	10
CONTEXTE	12
I. SOURCES D'INFORMATION	12
II. CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE	12
III. TRAITEMENT PAR ULTRASONS FOCALISÉS DE HAUTE INTENSITÉ PAR VOIE RECTALE	16
IV. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE : ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES (COMPARATEURS)	19
IV.1 TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE À RISQUE FAIBLE OU INTERMÉDIAIRE : DÉFINITION DES COMPARATEURS ET DES QUANTITÉS D'EFFETS	19
IV.1.1 Description des alternatives et de leurs conséquences respectives	20
IV.1.2 Conséquences sur la qualité de vie des alternatives de référence.....	28
IV.1.3 Quelles sont les recommandations ?	30
IV.2 TRAITEMENT DE RATTRAPAGE APRÈS RÉCIDIVE CARCINOMATEUSE APRÈS RADIOTHÉRAPIE EXTERNE	32
IV.2.1 Hormonothérapie.....	32
IV.2.2 Alternatives curatives locales.....	32
IV.2.3 Bilan du traitement curatif (opportunité d'une nouvelle option thérapeutique)	35
V. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE	39
VI. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES ET PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE	39
MÉTHODE D'ÉVALUATION	41
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	41
I.1 QUESTIONS	41
I.2 BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	42
I.2.1 Liste des banques de données interrogées systématiquement.....	42
I.2.2 Stratégie d'interrogation des bases de données Medline, Pascal, et BDSP et résultats.....	42
I.3 SITES INTERNET	44
I.4 AUTRES SOURCES	44
I.5 ÉTUDES CLINIQUES EN COURS	44
I.6 RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	46
II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS	47
II.1 PREMIÈRE SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS PAR LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	47
II.2 SÉLECTION DES DOCUMENTS ANALYSÉS DANS CE RAPPORT	48
II.2.1 Critères de sélection.....	48

II.2.2 Résultats	48
III. RÉSULTATS DE LA VEILLE DOCUMENTAIRE	51
III.1 RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE ET DE LA SÉLECTION DOCUMENTAIRE.....	51
IV. GROUPE DE TRAVAIL	53
IV.1 CONSTITUTION	53
IV.2 COMPOSITION.....	53
IV.3 DÉCLARATION D'INTÉRÊTS	54
IV.4 RECUEIL DE LA POSITION ARGUMENTÉE DU GROUPE DE TRAVAIL.....	54
V. FORMALISATION DES CONCLUSIONS	57
RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION	58
I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE.....	58
I.1 TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION D'UN ADÉNOCARCINOME LOCALISÉ DE LA PROSTATE À RISQUE FAIBLE OU INTERMÉDIAIRE.....	58
I.2 TRAITEMENT DE RATTRAPAGE APRÈS RÉCIDIVE LOCALE POSTRADIOTHÉRAPIE EXTERNE	66
I.3 TRAITEMENT PAR HIFU ET ALTERNATIVES DE PRISE EN CHARGE : MISE EN PERSPECTIVE ...	75
I.4 CONCLUSION DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	81
II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	82
II.1 CONCLUSIONS COMMUNES FORMULÉES PAR LE GROUPE DE TRAVAIL	82
II.2 CONSULTATION DU GROUPE DE TRAVAIL : CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS	83
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	85
ANNEXES	90
I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ.....	90
II. GRADATIONS DES CONCLUSIONS SELON LA MÉTHODE GRADE, ÉLABORÉE POUR DES RECOMMANDATIONS D'APRÈS ATKINS <i>ET AL.</i>, 2004 (2) ET GUYATT <i>ET AL.</i>, 2006 (3)	92
III. CLASSIFICATION TNM, AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC), 1992	93
IV. DISPOSITIF DE TRAITEMENT PAR HIFU ABLATHERM®.....	94
V. PRINCIPE DU TRAITEMENT ENDO-RECTAL DU CANCER DE LA PROSTATE PAR ULTRASONS FOCALISÉS (1).....	95
VI. PRINCIPE DU TRAITEMENT ENDO-RECTAL DU CANCER DE LA PROSTATE PAR ULTRASONS FOCALISÉS (2).....	96
VII. LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS.....	97
VIII. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE (CADRAGE). ANALYSE CRITIQUE SELON LA MÉTHODE D'ANALYSE AGREE (4)	99
IX. REVUES SYSTÉMATIQUES (CADRAGE) : TRAITEMENT CURATIF DE PREMIÈRE INTENTION D'UN CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE	101
X. REVUES SYSTÉMATIQUES (CADRAGE) : TRAITEMENT DE RATTRAPAGE POSTRADIOTHÉRAPIE EXTERNE D'UN CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE.....	102
XI. EVALUATION D'UN TRAITEMENT, ANALYSE CRITIQUE DES ESSAIS COMPARATIFS PAR LA MÉTHODE GRADE (2).....	104
XII. RAPPORTS ET NOTES D'INFORMATION D'AGENCES D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE RELATIFS AU TRAITEMENT PAR HIFU (2005 À 2010).....	105
XIII. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE. ANALYSE CRITIQUE SELON LA MÉTHODE D'ANALYSE AGREE (4).....	108

XIV. SÉRIES DE CAS PUBLIÉES ENTRE 1999 ET JUIN 2010 : TRAITEMENT PAR HIFU EN PREMIÈRE INTENTION CURATIVE, DESCRIPTION	111
XV. SÉRIES DE CAS PUBLIÉES ENTRE 1999 ET JUIN 2010 : TRAITEMENT PAR HIFU EN RATTRAPAGE POSTRADIOTHÉRAPIE EXTERNE, DESCRIPTION.....	128
XVI. ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES DE RÉFÉRENCE ET TRAITEMENT PAR HIFU : REPÈRES POUR COMPARER LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES ENTRE ELLES.....	133
XVII. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS DES PARTICIPANTS AU GROUPE DE TRAVAIL ..	138
XVIII. QUESTIONS POUR LE GROUPE DE TRAVAIL (JUILLET 2010)	138
XIX. COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL ET RÉSULTATS DES QUESTIONNAIRES	140
XX. INAHTA CHECK-LIST* DU RAPPORT D'ÉVALUATION	156
XXI. ANALYSE ET PRINCIPAUX RÉSULTATS DES RAPPORTS D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE 2010	157
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	159

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome ;
AFU	: Association Française d'Urologie ;
ASTRO	: <i>American Society for Therapeutic Radiation and Oncology</i> ;
CaP	: Cancer de la prostate ;
CCAM	: Classification Commune des Actes Médicaux ;
CIM	: Classification Internationale des Maladies ;
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i> ;
GRADE	: <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation</i> ;
HIFU	: <i>High Intensity Focused Ultrasound</i> : (« Ultrasons focalisés de haute intensité ») ;
IC95	: Intervalle de confiance à 95 % ;
INAHTA	: <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ;
PSA (ng.mL-1)	: Antigène prostatique spécifique (nano grammes par millilitre) ;
RPC	: Recommandations pour la pratique clinique (<i>guidelines</i>) ;
RTUP	: Résection transurétrale de prostate ;
TNM	: <i>Tumor Node Metastasis</i> .

LEXIQUE

- Méthode DEALE : La méthode DEALE (*Declining Exponential Approximation of Life Expectancy*) permet d'estimer chez un patient adulte l'espérance de vie calculée à partir d'une estimation d'un taux de mortalité globale (Espérance de vie [années] = 1 / taux annuel de mortalité globale). Le taux de mortalité globale correspond à la somme du taux de mortalité liée à l'âge et au sexe, et du (ou des) taux de mortalité spécifique(s) lié(s) à une (ou des) pathologie(s) déterminée(s). Les taux de mortalité liée à l'âge et au sexe sont obtenus dans des tables d'espérance de vie actualisées dans les instituts d'études démographiques. Les taux de mortalité (λ), spécifique ou globale, sont obtenus le plus souvent à partir de courbes de survie (études cliniques) selon l'estimation suivante : survie (%) au temps (t) = $S(t)/S(0) = e^{-\lambda t}$, d'où $\lambda = -\text{Log}(S(t)/S(0))/t$. Le taux de mortalité spécifique peut être également déduit du taux de mortalité globale, après soustraction du taux de mortalité liée à l'âge et au sexe en fonction des caractéristiques (âge et sexe) de l'échantillon observé. La méthode DEALE est largement utilisée dans les analyses de décision médico-économique, pour valoriser les conséquences des alternatives de soins en années d'espérance de vie éventuellement associée à une fonction d'utilité (QALE ou QALY, *Quality Adjusted Life Expectancy – Life Years*) (1).
- Intervalles de confiance : Les intervalles de confiance à 95 % des proportions dans ce rapport sont : soit les valeurs directement rapportées par les auteurs, soit des estimations visuelles à partir des courbes de survie lorsqu'elles s'accompagnent des limites des intervalles de confiance à 95 %, soit des estimations calculées à partir des effectifs disponibles suffisants ($n > 20$) « à risque » au début des périodes correspondantes, selon la méthode de Wilson (Newcombe RG, Altman DG Proportions and their differences *In* : Altman D, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, *Statistics with confidence* 2nd Edition 2000, BMJ Books).
- Niveau de preuve : Un niveau de preuve *élevé* correspond à une probabilité faible qu'une recherche clinique supplémentaire modifie le sens et l'amplitude de l'effet (conséquence) clinique estimé.
 Un niveau de preuve *intermédiaire* correspond à une probabilité intermédiaire (plus grande) qu'une recherche clinique supplémentaire modifie l'amplitude de l'effet clinique (conséquence) estimé.
 Un niveau de preuve *faible* correspond à une grande incertitude. En d'autres termes, il existe une probabilité élevée qu'une recherche clinique supplémentaire modifie le sens et l'amplitude de l'effet clinique (conséquence) estimé (adapté d'après (2,3)).

RÉSUMÉ

Titre : Traitement d'un adénocarcinome localisé de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité

Agence : HAS, Haute Autorité de Santé
2, Avenue du Stade de France – F 93218 La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 71 21 – Fax : +33 (0) 1 55 93 74 35, www.has-sante.fr.

Référence : N° du rapport : x, N° ISBN : x, lien au texte du rapport (argumentaire et avis).

Objectif : Évaluer l'efficacité clinique et la sécurité du traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) dans le traitement d'un cancer localisé de la prostate. Le traitement par HIFU est proposé dans 2 indications : en première intention curative d'un cancer localisé (T1-2 NxM0) à risque faible ou intermédiaire chez un patient de plus de 70 ans, et en cas de récurrence locale après radiothérapie externe.

Conclusions et résultats : Compte tenu des données disponibles, relatives exclusivement à des séries de cas observés avec un recul le plus souvent inférieur à 10 ans, il n'est pas possible actuellement d'estimer un rapport bénéfice-risque du traitement par HIFU, par comparaison avec une alternative de référence incluant une solution d'attente en première intention ou un traitement hormonal seul en cas de récurrence. Les complications à court et à long terme attribuées au traitement par HIFU sont essentiellement urinaires, digestives et sexuelles.

Recommandations : Une nouvelle évaluation technologique n'est pas nécessaire avant un délai de 5 ans.

Méthode : La méthode d'évaluation utilisée est fondée sur une revue systématique de la littérature médicale et la position argumentée de professionnels de santé (urologues, radiothérapeutes, oncologue médical, radiologue, médecin généraliste) et d'un représentant de patients réunis dans un groupe de travail. Vingt et une séries de cas relatives à environ 2 500 patients sélectionnés ont été identifiées et analysées. Les patients décrits étaient traités avec des dispositifs de traitement de générations différentes que ce soit avec Ablatherm® (13 séries) ou Sonablate® (8 séries). Les résultats de l'analyse de la littérature ont été discutés avec le groupe de travail. Les conclusions de ce rapport ont été examinées par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé, puis validées par le Collège de la HAS.

Recherche clinique : Une recherche clinique comparative et un recul suffisant sur la survie sont indispensables. Les données du registre-observatoire d'inclusions systématiques permettront de préciser les complications opératoires et postopératoires à court et long terme attribuées au traitement dans ses modalités de réalisation actuelles.

Rédigé par : Paul Merckx, HAS, France.

INTRODUCTION

Une des missions de la HAS est d'évaluer les technologies de santé.

Cette évaluation tient compte de l'efficacité et / ou de la sécurité de ces technologies et des conditions d'exécution.

La méthode proposée par la HAS est fondée sur :

1. L'analyse critique sur les données scientifiques identifiées concernant l'efficacité et la sécurité des actes ;
2. La position argumentée de professionnels réunis dans un groupe de travail.

Le présent rapport concerne la « <i>Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate</i> ».
--

La demande émane de l'Association Française d'Urologie (AFU).

Cette demande concerne 2 indications des ultrasons thérapeutiques :

1. Traitement curatif de première intention d'un adénocarcinome localisé de la prostate (T1 ou T2) à risque faible ou intermédiaire (avec dans ce dernier cas, les restrictions suivantes taux de PSA < 15 ng.mL⁻¹, et score de Gleason = < 7 [3 + 4]), chez l'homme âgé de 70 ans ou plus avec une espérance de vie supérieure à 5 ans.
2. Traitement de rattrapage après récurrence locale postradiothérapie externe chez un patient traité en intention curative pour une tumeur localisée initialement accessible au traitement chirurgical, dont la récurrence est prouvée histologiquement. L'absence d'extension ganglionnaire ou de métastase est vérifiée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Une première évaluation en 2003 par l'ANAES avait estimé que cette technique n'était pas suffisamment validée, et proposait pour cet acte, dans ces 2 indications respectives, une prise en charge spécifique en tant que « *acte en phase de recherche clinique* » assorti de la nécessité d'une réévaluation à 3 ans. La recherche clinique (pas de comparaison disponible par rapport aux solutions thérapeutiques de référence), et le recul nécessaire pour apprécier l'efficacité du traitement étaient alors jugés insuffisants. Au décours de cette évaluation, la technique n'avait pas été prise en charge par l'Assurance maladie.

Avec davantage de recul disponible sur le traitement proposé, les principaux arguments du demandeur sont :

1. L'amélioration de la tolérance au traitement curatif radical d'un cancer localisé de la prostate, par comparaison avec les alternatives de référence actuelles, prostatectomie radicale et radiothérapie, dans des conditions de non-infériorité d'efficacité sur la survie.
2. La simplicité de réalisation du traitement, sous anesthésie générale ou périmédullaire, au cours d'une hospitalisation de courte durée.
3. La possibilité de répéter ce traitement si nécessaire.
4. La sécurité associée à la technologie d'imagerie intégrée en temps réel, à l'automatisation des procédures et à de nombreux mécanismes de contrôle.

L'objectif de ce dossier est d'estimer à nouveau le ratio bénéfice-risque de cette technologie, et de définir éventuellement les conditions de sa réalisation.

L'efficacité clinique du traitement par HIFU sera appréciée par :

- la réduction de la mortalité associée au traitement par HIFU *comparé* au traitement palliatif (différé ou immédiat), et la non-infériorité sur la survie, *par comparaison* avec une alternative de référence, incluant une solution d'attente d'un traitement curatif ;
- la réduction des effets secondaires du traitement curatif à long terme (mois, années) *par comparaison* avec les alternatives de référence.

Les critères de jugement d'efficacité clinique retenus sont :

- les taux de survie : globale, spécifique (cancer de la prostate), sans progression tumorale ou récurrence biochimique, ou sans métastase, ou sans recours à un autre traitement ;
- les incidences respectives des effets secondaires invalidant la qualité de vie : systémiques, génitaux, urinaires, digestifs.

La sécurité du traitement par HIFU sera appréciée par :

- l'incidence des complications opératoires et postopératoires à court terme (semaines) associées au traitement, l'étude des facteurs de risque éventuels, et les conséquences éventuelles (pronostic) de ces événements.

Les critères de jugement de la sécurité du traitement sont :

- l'identification et les incidences respectives des complications périopératoires.

CONTEXTE

I. SOURCES D'INFORMATION

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une revue méthodique de la littérature.

Après lecture d'ouvrages didactiques et de revues narratives actualisées, les recommandations élaborées à partir d'une revue systématique structurée de la littérature, et publiées en langue anglaise ou française au cours des 5 dernières années ont été sélectionnées.

Les revues systématiques récentes, publiées au cours des 5 dernières années, et les articles originaux-clés (essais cliniques randomisés), comparant les alternatives principales entre elles et référencés dans ces recommandations et revues systématiques, ont été analysés.

Les analyses et résultats respectifs, des recommandations, des revues systématiques et des articles originaux sélectionnés, ont été formalisées dans des tableaux de synthèse en *Annexes VII-XI et XII* (2,4).

Les données épidémiologiques récentes proviennent de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH), et du rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) en 2009.

L'information collectée était relative à deux situations cliniques distinctes :

1. Traitement de première intention du cancer localisé de la prostate ;
2. Traitement de rattrapage d'une récurrence locale du cancer de la prostate après radiothérapie externe.

II. CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE

En France, en 2007, un homme sur trois décède d'un cancer (5).

Le cancer de la prostate (CIM10_C61) est responsable de 9 033 décès, soit 10 % des décès par cancer, donc approximativement 3 % des décès chez l'homme.

Il représente la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme derrière le cancer du poumon, responsable de 25 % des décès attribués à un cancer (5,6).

Le décès attribué à un cancer de la prostate survient tardivement. Dans 75 % des cas, ce décès survient au-delà de 75 ans.

Le cancer de la prostate est au premier rang des cancers incidents chez l'homme. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) estime à 71000 le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate diagnostiqués en France en 2009.

L'âge médian des cas incidents de cancer de la prostate est 70 ans.

L'incidence du diagnostic de cancer de la prostate est en augmentation par effets conjoints du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la diffusion de la technique de dépistage individuel par dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA).

Ainsi, la détection du cancer de la prostate est devenue de plus en plus précoce, concernant des populations d'hommes plus jeunes, et à des stades d'évolution moins avancés de la maladie.

La proportion des cancers localisés lors du diagnostic est proche de 90 %.

Parmi les 12 000 patients inclus dans le registre CaPSURE aux États-Unis entre 1989 et 2004, au moment du diagnostic, 61 % des cancers de la prostate étaient à risque faible (45,8 %) ou intermédiaire (25,1 %) (7).

Dans l'étude randomisée multicentrique européenne ERSPC (182 160 patients inclus entre 1991 et 2006) dont l'objectif était d'évaluer la réduction de la mortalité par un dépistage systématique (dosages de PSA tous les 4 ans), une forme localisée (T1-T2) était retrouvée dans 90,4 % lors du diagnostic positif de cancer dans le groupe avec dépistage (8,2 % de cancer avéré), et dans 78,9 % des cas dans le groupe contrôle (4,8 % de cancer avéré). Les proportions de patients avec un cancer de la prostate avéré et un score de Gleason inférieur ou égal à 7 étaient respectivement de 92 % et 83 % (8).

(Un dépistage organisé systématique d'un cancer de la prostate [examen clinique, toucher rectal, dosage de PSA] n'est à ce jour pas recommandé.) (9)

Dans 95 % des cas, le cancer de la prostate est un adénocarcinome.

Les autres formes histologiques primitives sont exceptionnelles (carcinomes urothéliaux, sarcomes ou tumeurs neuro-endocrines). Les localisations secondaires d'un lymphome hodgkinien ou non ou d'une leucose aiguë sont rares.

L'étiologie de l'adénocarcinome de la prostate est multifactorielle (predisposition génétique, influence hormonale, alimentation, rétrovirus oncogénique, etc.).

L'histoire naturelle de l'adénocarcinome de la prostate est très mal connue.

La prévalence d'un cancer localisé asymptomatique de la prostate peut être estimée à partir d'études anatomopathologiques.

Ainsi, au décours d'un don d'organes (décès brutal), un cancer localisé est diagnostiqué une fois sur trois lorsque le donneur est âgé de 60 à 69 ans, et dans 46 % des cas lorsque le donneur est âgé de 70 à 81 ans (10).

On peut rapprocher ces résultats anatomopathologiques des données épidémiologiques précédentes (3 % des hommes meurent d'un cancer de la prostate, le plus souvent au-delà de 75 ans). Cela suggère une évolution de la maladie le plus souvent lente et paucisymptomatique, voire asymptomatique.

Compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, le plus souvent tardive, lente et paucisymptomatique, le risque estimé (modèle dérivé d'un modèle de Markov) de surdiagnostic (absence de manifestation clinique pendant la survie), donc de surtraitement (absence de bénéfice attendu du traitement sur la survie), semble important (11).

Un patient sur 2 est asymptomatique au moment du diagnostic d'adénocarcinome de la prostate, orienté par la biologie (taux de PSA) et confirmé par biopsie prostatique.

Des signes fonctionnels urinaires, un syndrome obstructif associé ou non à une insuffisance rénale, une hématurie macroscopique, une infection urinaire font rechercher chez l'homme une pathologie prostatique.

L'examen clinique (toucher rectal) et les examens complémentaires (échographie transrectale, dosage de PSA) orientent le diagnostic différentiel.

Des biopsies prostatiques écho-guidées multiples (≥ 8) confirment le diagnostic positif d'adénocarcinome de la prostate. Les résultats de la biopsie prostatique permettent une classification histologique (score de Gleason) déterminant avec le taux de PSA, une stratification du risque, la poursuite des investigations éventuellement nécessaires et la stratégie thérapeutique (12-14).

Le traitement chirurgical d'une hypertrophie de la prostate (résection transurétrale) est une autre circonstance fréquente de découverte de lésions carcinomateuses.

L'appréciation de l'état général du patient, des pathologies associées, du contexte social et de son entourage, est absolument nécessaire dès le diagnostic.

La classification et la stratification du risque de progression tumorale et de mortalité de l'adénocarcinome de la prostate sont basées sur l'extension tumorale (TNM), la

différenciation histologique (score de Gleason), et les dosages de PSA (cf. classification TNM en *Annexe III* et *Tableau 1*).

Le score de Gleason correspond à la gradation histologique de l'agressivité tumorale pour les cancers prostatiques basée sur 2 critères : le degré de différenciation des cellules tumorales, et le nombre de mitoses reflet de la croissance tumorale. On distingue 5 groupes de différenciation cellulaire, cotés de 1 (très différencié) à 5 (indifférencié). La tumeur étant hétérogène, le score de Gleason additionne les cotations des deux zones prédominantes (respectivement la première puis la deuxième) et varie donc de 2 à 10.

Ce score est bien corrélé avec l'agressivité de la pathologie, le risque de progression, de récurrence et de décès (15).

Tableau 1. Stratification du risque chez les patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate localisé d'après D'Amico *et al.*, 2003 (16).

	PSA (ng.mL-1)		Score de Gleason		Stade clinique (tumoral)
Risque faible	< 10	<i>et</i>	= < 6	<i>et</i>	T1 – T2a
Risque intermédiaire	10 à 20	<i>ou</i>	7	<i>ou</i>	T2b – T2c
Risque élevé	> 20	<i>ou</i>	8 à 10	<i>ou</i>	T3 – T4

Les stades T3-T4 correspondent à une forme localement avancée de la maladie.

Un score de Gleason égal à 7 peut correspondre à deux pronostics différents, un score 3 + 4 est à risque plus faible qu'un score 4 + 3.

La population concernée (selon le demandeur) par le traitement curatif par ultrasons focalisés en première intention souffre d'un adénocarcinome localisé de la prostate (T1 ou T2) à risque faible ou intermédiaire (score de Gleason inférieur ou égal à 7 [3 + 4], et un taux de PSA < 15 ng.mL-1) avec une espérance de vie, relative à l'âge et aux pathologies associées, supérieure à 5 ans.

Ce traitement radical est proposé par l'Association Française d'Urologie à un patient de 70 ans ou plus.

L'espérance de vie d'un homme de 75 ans vivant en France est de 11 ans (Institut National d'Études Démographiques, 2007). Le traitement pourrait donc concerner les patients âgés de 70 à 80 ans, voire plus, en bon état général.

Pour estimer la demande potentielle de soins, nous formulons l'hypothèse que le *patient cible* d'un traitement curatif en première intention est âgé de 70 à 75 ans¹.

L'incidence annuelle de nouveaux cas d'adénocarcinome de la prostate en France est égale à 71 000. Selon l'InVS, 25 % environ de ces nouveaux cas sont diagnostiqués entre 70 et 75 ans inclus. Dans (au moins) 60 % des cas, il s'agit d'un cancer localisé à risque faible ou intermédiaire.

L'incidence annuelle en France de patients susceptibles d'être concernés par ce traitement est alors approximativement de 10 000.

L'indication d'un traitement curatif sera retenue dans un nombre de cas plus faible (compte tenu d'un traitement possible dans les formes à plus faible risque).

¹ Le choix de cette limite d'âge peut correspondre à un bénéfice escompté plus important du traitement curatif sur la survie en deçà de 75 ans (cf. *Tableau 6*).

L'incidence de récurrence tumorale locale ou métastatique, survenant dans les 10 ans suivant le traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie) d'un cancer localisé de la prostate, est comprise entre 27 % et 53 % (17). La définition de la récurrence biochimique (PSA) diffère selon le traitement initial.

Une *récurrence tumorale locale après radiothérapie* est définie par la présence de cellules malignes à la biopsie prostatique écho-guidée par voie transrectale, plus de 18 mois après le traitement initial, associée à une élévation de PSA, en l'absence de signes évocateurs d'extension ganglionnaire ou métastatique radiologique (tomodensitométrie, résonance magnétique) et scintigraphique osseuse.

L'incidence de récurrence tumorale, après radiothérapie externe pour un adénocarcinome localisé T1 T2 de la prostate, est mal connue (18).

En fonction de la définition adoptée, et du recul utilisé, les taux de récurrence biochimique (élévation de PSA) varient de 10 à 63 % (19).

Dans la cohorte correspondant au registre CaPSURE, le délai moyen de la récurrence biochimique, lorsqu'elle survient après radiothérapie était de 38 mois (20). Dans cette observation, l'incidence de récurrence biochimique était moins élevée après prostatectomie radicale (23 % *versus* 63 %).

(La récurrence biochimique après radiothérapie dans cette observation était définie par les critères de *l'American Society for Therapeutic Radiation and Oncology* [ASTRO, 1997] : 3 élévations consécutives à 3 mois d'intervalle au-delà du nadir de PSA – ce dernier étant atteint en moyenne 18 à 36 mois après la radiothérapie externe initiale. La nécessité d'un traitement intercurrent, indiqué sur d'autres critères, était assimilée à une récurrence).

Jusqu'à 60 % des patients, avec une augmentation secondaire de PSA (selon les définitions), sont susceptibles d'une récurrence tumorale histologiquement prouvée, sans métastase évidente au moment du diagnostic de récurrence (21).

Il faut rajouter à cette hétérogénéité des définitions et des seuils choisis, les qualités diagnostiques de la biopsie prostatique, variables dans ce contexte en fonction en particulier du délai postradiothérapie (22).

Le risque tumoral, estimé avant la radiothérapie initiale, semble être un facteur pronostique majeur, sans ou avec traitement curatif.

En l'absence de traitement curatif, en cas de récurrence biologique observée parmi 160 patients sur 415 (39 %), traités entre 1988 et 2001 initialement par radiothérapie externe, la mortalité spécifique à 5 ans était de 24 % lorsque l'adénocarcinome prostatique localisé était classé à faible risque avant la radiothérapie. La mortalité spécifique à 5 ans était de 40 %, lorsque le risque tumoral initial était intermédiaire, et de 59 % lorsqu'il était élevé (23).

Ce facteur de risque histologique initial influence probablement l'efficacité du traitement de sauvetage (ou de rattrapage). Cette hypothèse est générée sur des séries d'observations (22). Un taux de survie sans récurrence biologique plus important après le traitement de rattrapage accompagne une tumeur localisée à risque initial plus faible. La cinétique des taux sériques de PSA est également associée au pronostic après traitement de rattrapage. La durée de l'intervalle libre (inférieur à 2 ans) et la vélocité de l'augmentation de PSA (plus de 2 ng.mL⁻¹.an⁻¹) seraient associées à un pronostic moins favorable (22).

En pratique, un traitement curatif de sauvetage après radiothérapie externe est jusqu'alors une situation peu fréquente. Ainsi, dans l'étude de la cohorte CaPSURE, seulement 7 % des patients avec une récurrence postradiothérapie externe ont bénéficié d'un traitement curatif (20).

Un traitement de rattrapage par ultrasons focalisés est proposé (selon le demandeur) en cas de récurrence tumorale locale après radiothérapie externe, histologiquement prouvée et en l'absence d'extension ganglionnaire ou métastatique.

Une radiothérapie externe est ou a été prescrite dans 15 % à 25 % des cas environ de cancer localisé de la prostate (20,24,25).

Un traitement de rattrapage pourrait concerner approximativement 800 patients par an en France².

L'indication d'un traitement curatif sera retenue dans un nombre de cas plus faible (compte tenu des formes plus évoluées possibles au moment du diagnostic).

III. TRAITEMENT PAR ULTRASONS FOCALISÉS DE HAUTE INTENSITÉ PAR VOIE RECTALE

Le traitement par HIFU existe depuis 1993.

Il est né d'une collaboration du Centre Hospitalier Universitaire Édouard-Herriot de Lyon et de l'INSERM avec l'entreprise EDAP [-TMS].

Le principe du traitement est de placer, par voie endorectale, en arrière de la prostate, un émetteur d'ultrasons à haute intensité, focalisés sur la glande prostatique, et d'induire une fibrose secondaire de la prostate après destruction des cellules cancéreuses en une seule séance de traitement.

Deux appareils sont disponibles sur le marché européen et sont dotés de l'agrément CE. Les deux systèmes (Ablatherm®-EDAP-TMS SA, Lyon, France, et Sonablate®-Focus Surgery Inc., Indianapolis, Indiana, États-Unis) ont fait l'objet de l'introduction d'une demande d'autorisation préalable à la mise sur le marché américain auprès de la FDA. Sonablate®-Focus Surgery est distribué dans 22 pays à travers le monde, mais n'est pas distribué en France.

Ablatherm® est la technologie la plus utilisée en Europe ; cette technologie a fait l'objet de 65 % des publications originales consacrées aux ultrasons thérapeutiques dans cette indication. Elle est utilisée dans 250 centres, répartis dans 26 pays. Ce dispositif de traitement a été utilisé chez 22 483 patients jusqu'alors (registre Ablatherm AFU @registry, avril 2010). Douze solutions fixes et 6 unités mobiles Ablatherm® sont fonctionnelles en France dans 35 centres opérationnels sur l'ensemble du territoire en 2010 (source EDAP-TMS, mars 2010). Deux générations de matériels ont succédé aux prototypes testés (3 versions) à partir de 1993 : Ablatherm Maxis® en 2000, puis Imagerie Intégrée® depuis 2005.

Une évolution technologique comparable est observée avec la solution concurrente, avec respectivement les dispositifs de traitement Sonablate® 200, 500 et 500 V4.

Les propriétés physiques sont similaires pour les deux appareils (différents par la structure d'installation et les solutions d'imagerie associées).

Une nécrose de coagulation est obtenue par l'association d'un effet thermique et d'un effet de cavitation focalisés de durée courte (« tirs » de 4 à 6 secondes). L'ensemble du volume prostatique est traité par blocs successifs sous contrôle échographique. L'intérêt de la précision des tirs et de la visualisation concomitante (en temps réel sur les appareils de dernière génération) est de contrôler étroitement la destruction de la glande prostatique (englobant les régions cancéreuses cibles), en évitant de léser les zones périphériques. Cette destruction est particulièrement minutieuse au niveau de

² 71 000 (incidence annuelle de cancers de la prostate) x 0,2 (taux de radiothérapies externes) x 0,1 (taux annuel estimé de récurrences biochimiques) x 0,6 (taux de confirmations histologiques).

zones sensibles comme l'apex, voisin du col vésical, et éventuellement tenter de préserver les bandelettes vasculo-nerveuses et nerfs érecteurs.

La description du dispositif actuel Ablatherm Imagerie Intégrée®, seul dispositif disponible en France, s'inspire pour une grande partie de la description faite par Laura Poissonnier, associée à l'équipe de l'hôpital Édouard-Herriot de Lyon et de l'unité INSERM-U556 (26).

Le dispositif actuel (Ablatherm Imagerie Intégrée®) se compose de deux parties (cf. documents en *Annexes IV-VI*) :

- un module de traitement sur lequel repose le patient allongé en décubitus latéral droit, et strictement immobile. La sonde endorectale motorisée est placée à l'arrière de l'appareil ;
- un module de commande intègre un générateur et amplificateur des impulsions ultrasonores gérées par ordinateur (logiciel Ablaview®), un bain réfrigéré pour le liquide de refroidissement, et un système de déplacement motorisé de la tête de tir.

La sonde endorectale est composée de deux parties :

- un transducteur de thérapie monocristal piezo-composite focalisé à 45 mm et fonctionnant à une fréquence de 3 MHz ;
- une sonde d'imagerie échographique B&K® monoplan fonctionnant à 7,5 MHz.

Ces deux éléments, transducteur de thérapie et sonde d'imagerie, sont placés dans un ballon de latex rempli d'un liquide spécial réfrigéré anti cavitation (Ablasonic®).

Le remplissage du ballon est automatisé. Le liquide anti cavitation est fourni dans un kit à usage unique (Ablapak®) qui comporte un échangeur thermique immergé dans le bain réfrigéré du module de traitement. Une pompe fait circuler le liquide réfrigéré et maintient la température du liquide à 16°C. Ce système protège le transducteur de thérapie de tout échauffement, et maintient la température de la muqueuse rectale à 20°C, quelle que soit la durée de la session de traitement.

La sonde d'échographie (en mode A – amplitude en ordonnée, temps en abscisse –) au centre du transducteur mesure la distance entre la paroi rectale et le transducteur.

Un dispositif infrarouge monté sur un flexible contrôle l'immobilité du malade grâce à un miroir réfléchissant fixé sur la hanche du patient.

Pendant la phase de traitement, *quatre systèmes de sécurité et de contrôle* sont activés : distance transducteur – rectum, température du ballon (muqueuse rectale et transducteur) –, immobilité stricte du patient et détection de collision entre la paroi rectale et la tête de tir.

Ablatherm® propose 3 préréglages des paramètres de traitement correspondant à 3 scénarios thérapeutiques : traitement de première intention, répétition de traitement par HIFU, et traitement de rattrapage.

Sur le plan pratique, au bloc opératoire, le traitement par HIFU nécessite une anesthésie générale, ou périmédullaire (rachianesthésie) associée à une sédation, d'une durée variable de 2 à 4 heures.

Le traitement est réalisé au cours d'une hospitalisation de courte durée (4 à 5 jours).

En cas de traitement curatif de première intention, le premier temps opératoire est une résection limitée transurétrale de la prostate (RTUP). En effet, l'œdème prostatique postopératoire induit comprime le canal de l'urètre. La RTUP a pour objectif de diminuer l'incidence de rétention urinaire postopératoire prolongée. La RTUP permet, d'autre part, de réduire l'hypertrophie prostatique et d'extraire des calcifications entravant le traitement par ultrasons. (La RTUP peut être pratiquée préalablement 4 à 6 semaines avant le traitement par HIFU, en particulier lorsque le volume prostatique dépasse 35 mL.)

En cas de traitement de rattrapage après radiothérapie externe, l'opérateur réalise une simple incision bilatérale cervicoprostatique. (La RTUP exposerait dans ce contexte à un risque majeur d'incontinence sévère.)

Le patient est ensuite installé en décubitus latéral sur le module de traitement. Après repérage échographique endorectal et programmation de la zone à traiter (circonscrite en « blocs »), des ultrasons de haute intensité sont focalisés de manière automatisée sur une zone limitée (1,7 x 19 à 26 mm) pendant une durée de 5 secondes. La température tissulaire atteint ponctuellement 80° C à 98° C pendant ces quelques secondes. Les tirs sont espacés de 5 secondes (4 secondes en cas de traitement de rattrapage), et balaient l'ensemble du volume prostatique par zones et blocs successifs. Le traitement est appliqué *sur toute la glande (traitement radical)*, dont le volume normal moyen est de 30 cm³.

Le traitement complet de la glande prostatique dure de 1 h 30 min à 2 heures.

(Le dispositif Sonablate® propose un contrôle manuel de la sonde endorectale équipée d'un transducteur unique de 4 MHz [<http://www.focus-surgery.com>]).

L'encombrement du dispositif dans son ensemble est moins imposant, mais le traitement dépend davantage de l'opérateur (automatisation plus réduite). Le patient est installé en décubitus dorsal en position gynécologique sur une table opératoire standard.

Les procédés de contrôles des intensités d'énergie et la sécurité d'utilisation dépendent également davantage des réglages (profondeur et intensité de l'énergie délivrée) et de l'attention de l'opérateur.

La plus grande difficulté technique du traitement est associée à un temps d'intervention prolongé (2 à 3 heures).

La température de la paroi rectale et la distance de la paroi rectale – transducteur – font l'objet d'un monitoring en temps réel comparable au dispositif Ablatherm®.

Le caractère relativement opérateur – indépendant du dispositif Ablatherm® – doit être souligné. Cela tend à diminuer la variabilité des conséquences cliniques observées.

Les soins postopératoires sont similaires aux soins après RTUP. Une irrigation continue par sonde à double courant est maintenue pendant 24 heures jusqu'à éclaircissement des urines. Un traitement antibiotique et antalgique est généralement associé dans la période périopératoire du traitement par HIFU, selon des modalités diverses. La sonde vésicale est enlevée le troisième jour postopératoire. Si une rétention survient, la sonde est remise en place. Le patient regagne son domicile. La sonde est enlevée en consultation externe une semaine plus tard.

Cette séquence thérapeutique peut être répétée, en pratique à 2 (ou beaucoup plus rarement 3) reprises (en première intention essentiellement) sur plusieurs mois, en fonction de l'efficacité appréciée sur les taux de PSA et les résultats de la biopsie prostatique réalisée (en fonction du taux de PSA actuellement) entre 3 et 6 mois.

En première intention, ce traitement curatif radical peu invasif du cancer de la prostate est proposé plus particulièrement chez l'homme âgé de plus de 70 ans.

Le volume de la prostate doit être inférieur à 40 mL, ce qui peut nécessiter une résection endoscopique préalable de 2 mois avant l'intervention, et/ou plus rarement un traitement hormonal néo-adjuvant sur une période de 3 à 6 mois. Des calcifications prostatiques de volume important sont une contre-indication relative au traitement.

En deuxième intention, ce traitement est proposé en cas de récurrence locale après radiothérapie externe.

L'épaisseur de la paroi rectale dans ce contexte (fibrose rectale post-radique, en particulier après radiothérapie externe standard) ne doit pas dépasser 6 mm (26).

L'objet de ce travail est d'actualiser la documentation nécessaire afin de procéder à une nouvelle évaluation de ce dispositif, en termes d'efficacité et de sécurité, dans ces indications respectives.

- *Le bénéfice attendu du traitement par HIFU* est relatif d'une part, à la réduction de la mortalité spécifique du cancer de la prostate, d'autre part à la réduction des effets secondaires observés, temporaires ou permanents, par comparaison avec les alternatives curatives de référence actuelles.
- *La sécurité du traitement par HIFU* est relative aux complications spécifiques périopératoires associées à cette nouvelle technologie et à leurs conséquences cliniques éventuelles.

IV. PRISE EN CHARGE ACTUELLE DU CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE : ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES (COMPARATEURS)

Il s'agit d'identifier :

- *les alternatives thérapeutiques* actuelles de référence ;
- *les conséquences de ces alternatives* en termes d'efficacité clinique (réduction de la mortalité), et de complications associées au traitement ;
- *les préférences exprimées* des professionnels et des patients concernés au regard des conséquences de ces alternatives, et associées aux recommandations formulées.

L'information collectée est relative à deux situations cliniques distinctes :

1. Traitement de première intention du cancer localisé de la prostate ;
2. Traitement de rattrapage d'une récurrence locale du cancer après radiothérapie externe.

IV.1 Traitement de première intention du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire : définition des comparateurs et des quantités d'effets

<p><i>Aucune alternative thérapeutique curative n'a clairement démontré de supériorité de manière définitive.</i></p>

Quatre alternatives thérapeutiques sont retenues actuellement après diagnostic d'un cancer localisé T1-T2 (Nx-N0, Mx-M0) de la prostate à risque faible ou intermédiaire (13,14,17,27) :

1. La prostatectomie radicale est le traitement de référence des formes localisées T2 à *risque intermédiaire* (T2b-c, ou $10 \leq \text{PSA} < 20$ ng.mL⁻¹, ou score de Gleason = 7) ;
2. La radiothérapie externe (conventionnelle ou conformationnelle) est l'alternative thérapeutique curative à la prostatectomie radicale ;
3. La curiethérapie (radiothérapie interstitielle) est une alternative à la radiothérapie externe, plus orientée vers les formes à faible risque ;
4. Une solution d'attente recouvre deux attitudes différentes possibles :
 - un traitement curatif (chirurgical ou par radiothérapie) différé (« surveillance active ») est proposé pour les formes localisées T1-T2 à *faible risque* (T1-T2a, et $\text{PSA} < 10$ ng.mL⁻¹, et Gleason score < 7). C'est une option dans *certaines* formes intermédiaires (Gleason score 3 + 4) ;

- un traitement palliatif, en pratique un traitement hormonal, différé (« attente vigilante ») est entrepris à l'apparition de signes de progression locaux ou généraux. Cette option thérapeutique est proposée dans les formes localisées à *risque faible ou intermédiaire* chez les patients non-candidats à un traitement curatif (patient âgé, ou souffrant de pathologies associées sévères, ou refusant les complications associées au traitement curatif).

L'état général du patient, les pathologies associées guident le choix thérapeutique. L'expression de ses préférences exige une information complète et comprise du bénéfice attendu et des contreparties du traitement proposé.

IV.1.1 Description des alternatives et de leurs conséquences respectives

La prostatectomie radicale est le traitement curatif de référence, différé ou immédiat, lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans, chez un patient en bon état général au moment du diagnostic.

En pratique, elle est proposée lorsque l'âge est inférieur à 75 ans, chez un patient autonome (classe OMS 0-1), en l'absence de pathologie associée sévère et avec une réserve fonctionnelle cardiorespiratoire jugée suffisante pour l'intervention et la période périopératoire (catégorie ASA³ = < 3).

L'intervention chirurgicale (vésiculoprostatectomie totale) est réalisée par voie ouverte (abord périnéal ou rétropubien le plus souvent) ou par coelioscopie (par voie transpéritonéale ou extrapéritonéale). Elle est éventuellement robot-assistée. L'opérateur essaie de conserver, autant que possible, les bandelettes vasculonerveuses, le sphincter strié et les muscles releveurs. Une lymphadénectomie ilio-obturatrice peut précéder la résection chirurgicale (après exploration et palpation des aires ganglionnaires).

La prostatectomie radicale est une intervention chirurgicale majeure, à risque cardiovasculaire intermédiaire, réalisée sous anesthésie générale ou périmédullaire.

La durée moyenne de l'intervention est comprise entre 3 et 4 heures (estimation compilée (14)).

La durée moyenne du séjour hospitalier est 9 jours (source : Agence Technique de l'Information Hospitalière ATIH, 2009: <http://www.atih.sante.fr/>).

Efficacité

Un essai contrôlé randomisé a inclus 695 patients de moins de 75 ans, T1-T2, de 1989 à 1999, avant diffusion du dépistage individuel par PSA, dans 14 centres finlandais, suédois ou islandais (étude SPCG-4, rapportée initialement par Holmberg *et al.* (28) avec un recul médian de 6,2 ans) et comparé la prostatectomie radicale à ciel ouvert par abord rétropubien à un traitement hormonal différé (attente vigilante, dépistage clinique, radiologique, PSA non systématique).

Le recul médian était de 8,2 ans lors de la seconde publication (29). Les groupes étaient comparables après la randomisation stratifiée par centre et sur le grade tumoral. Le score de Gleason était égal (50 %) ou inférieur (25 %) à 7 dans 75 % des cas.

Parmi les patients du groupe en attente, 14 % ont bénéficié d'un traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie), et 13 % des patients du groupe chirurgie n'ont pas reçu de traitement curatif. Le taux de suivi était de 100 %. L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter. Un total de 39 % des décès observés pendant la période de suivi étaient relatifs à un cancer de la prostate (mortalité spécifique).

Le traitement chirurgical est associé à une réduction absolue du risque (RAR) de mortalité à 10 ans égale à 5 %, sur la mortalité globale (27 % *versus* 32 %) et sur la

³ American Society of Anesthesiologists. ASA physical status classification system. ASA Relative value guide, 2008.

mortalité spécifique (10 % *versus* 15 %). Les risques relatifs (RR) respectifs estimés étaient : RR (mortalité globale à 10 ans) = 0,74, IC95 [0,56 ; 0,99] et RR (mortalité spécifique à 10 ans) = 0,56, IC95 [0,36 ; 0,88].

La réduction estimée de la mortalité spécifique associée à la chirurgie était conservée avec un recul médian de 10,8 ans (30), RR = 0,65, IC95 [0,45 ; 0,94].

En l'absence de stratification sur l'âge lors de la randomisation, on ne peut conclure sur la signification de l'interaction entre l'âge et le traitement pour réduire la mortalité. Cependant, l'hypothèse d'un bénéfice plus important de la chirurgie chez les patients âgés de moins de 65 ans a été avancée.

Le bénéfice de la chirurgie était associé à la différenciation cellulaire au moment du diagnostic. On ne démontrait pas de différence de l'amplitude de l'effet (risque relatif) de la chirurgie par rapport au groupe attente lorsque le score de Gleason est inférieur ou égal, ou supérieur à 7. Cependant, le risque de base étant plus grand, la RAR était augmentée.

(Un essai randomisé (31) a comparé les survies globales de 142 patients inclus au stade de tumeur localement avancée après prostatectomie radicale ou traitement palliatif. Des différences importantes existaient entre les groupes avant traitement, et l'analyse n'a pas été menée en intention de traiter. Cet essai ne permet pas de démontrer de différence des taux de survie globale à 10 ans [52 % dans chaque groupe].)

Complications

La mortalité postopératoire hospitalière est de 0,5 %.

Les incidences de transfusion de produits sanguins labiles sont extrêmement variables de 0 % à plus de 60 %.

La morbidité postopératoire sévère, cardiorespiratoire en particulier, est importante (10 à 20 %) et variable en fonction des définitions utilisées. L'incidence des réinterventions précoces varie de 2 à 8 %.

Des essais non randomisés et des séries d'observations suggèrent une intervention plus longue, mais moins hémorragique, des suites postopératoires plus simples, et une hospitalisation plus courte lorsque la chirurgie est pratiquée par laparoscopie ou lorsqu'elle est robot-assistée (32) par comparaison avec la technique conventionnelle.

Les complications postopératoires sont moins fréquentes dans les centres à plus haut volume d'activité (plus de 43 interventions par an) et avec des opérateurs plus entraînés (plus de 10 interventions par an (14)).

Les effets secondaires à long terme, quelle que soit la technique, sont fréquents et invalidants. Dans le principal essai contrôlé randomisé – étude SPCG-4 – (33), la prostatectomie par rapport à l'attente vigilante (hormonothérapie différée dans 59 % des cas dans ce groupe) s'accompagnait d'une augmentation des incidences respectives d'incontinence urinaire de 28 % (49 % *versus* 21 %), et d'impuissance de 35 % (80 % *versus* 45 %).

La préservation des nerfs érecteurs limite les conséquences fonctionnelles sur la fonction sexuelle.

Des incidences comparables d'effets secondaires postopératoires sont rapportées le plus souvent dans des séries ou des essais non randomisés, regroupés dans des revues systématiques : incontinence vésicale quotidienne 35 % et impuissance habituelle 26 % (34, 35). Les définitions utilisées et les durées d'observation sont cependant très hétérogènes.

La radiothérapie externe est l'alternative à la prostatectomie radicale.

Elle est plus souvent prescrite chez l'homme de plus de 70 ans en bon état général, que la prostatectomie radicale (14, 20, 36). Une irradiation pelvienne antérieure ou une maladie inflammatoire intestinale sont des contre indications à l'irradiation externe.

La radiothérapie externe recouvre en pratique plusieurs déclinaisons possibles.

La radiothérapie externe conventionnelle est remplacée progressivement par la radiothérapie externe conformationnelle (INCa (37)). L'objectif est d'irradier de manière très précise l'ensemble de la tumeur.

La radiothérapie externe avec modulation du faisceau d'irradiation (IMRT) permet d'irradier un volume tumoral concave s'enroulant autour d'un organe critique.

Une dose optimale (70 à 74 Gy) est délivrée dans la zone cible. Le fractionnement des doses (2 Gy) permet la réparation des lésions sublétales des cellules saines. Quatre à 5 séances par semaine sont délivrées pendant 7 à 8 semaines.

Le traitement est indolore. Une hospitalisation n'est pas nécessaire.

Des signes inflammatoires abdominopelviques (cystite, rectite) apparaissent dans les semaines suivant le début du traitement.

Efficacité

Aucun essai contrôlé ne permet de conclure à la supériorité de la radiothérapie externe par rapport à un traitement palliatif différé pour réduire la mortalité du cancer de la prostate diagnostiqué au stade de tumeur localisée.

Lorsque les modalités de radiothérapie externe sont comparées, aucune modalité n'est associée à une réduction significative de la mortalité.

Lorsque le critère de jugement est intermédiaire (biologique ou histologique), une dose totale d'irradiation plus forte ralentit la progression de la maladie (35,38).

La radiothérapie conformationnelle permet d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter la toxicité.

Un seul essai contrôlé ancien (39), publié en 1982 et incluant 106 patients T1-T2, a comparé la prostatectomie radicale et la radiothérapie externe (conventionnelle). Des incertitudes existent en ce qui concerne l'allocation aléatoire du traitement, le suivi des patients, et les modalités de l'analyse des résultats.

La chirurgie était associée à un risque réduit de récurrence tumorale à 5 ans [estimée par l'élévation de l'activité phosphatase acide prostatique sérique, ou par la présence de signe(s) radiologique(s) évocateur(s) de métastase(s) osseuse(s)] et de survenue de métastases à distance. La réduction absolue du risque de récurrence tumorale était égale à 25 % (14 % *versus* 39 %), IC95 [9 % ; 41 %].

Une étude rétrospective d'observations en population générale (40) a étudié le devenir de 1 618 patients de moins de 75 ans traités entre 1990 et 1992 (dans le Connecticut, États-Unis) pour un cancer localisé de la prostate selon des modalités diverses.

Huit cent deux patients ont bénéficié d'une prostatectomie radicale, 702 ont été irradiés et 114 n'ont reçu aucun traitement curatif, mais ont reçu un traitement médical en seconde intention (attente vigilante). La médiane de la durée du suivi était de 13 ans.

Le cancer de la prostate était responsable du décès de 13 % des patients (un décès sur trois dans cet échantillon).

Les taux de mortalité spécifique estimés à 10 ans variaient avec le traitement et le risque de la tumeur localisée (cependant, les différences obtenues sur un faible effectif de décès ne sont pas statistiquement significatives). Les taux correspondant à la chirurgie, à la radiothérapie, et à l'attente vigilante, étaient respectivement : pour les formes à faible risque, 3 %, 6 %, 10 % ; pour les formes à risque intermédiaire, 6 %, 12 %, 19 % ; pour les formes à risque élevé, 10 %, 20 %, 30 %.

Une étude rétrospective récente (41) incluant 2 380 patients ne permettait pas de démontrer de différence sur la survie spécifique à 8 ans après un traitement chirurgical radical ou une radiothérapie IMRT ; la survie spécifique à 8 ans était de 95 % IC95 [92 % ; 97 %] dans le groupe IMRT. Après ajustement sur le risque tumoral initial, la survie sans métastase à 8 ans était cependant réduite chez les patients irradiés par rapport aux patients opérés, lorsque le risque initial était élevé (90 % *versus* 96 %.)

Une *hormonothérapie néo-adjuvante ou adjuvante* est proposée pour améliorer l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie externe.

L'objectif de l'hormonothérapie néo-adjuvante est de réduire le volume tumoral et de permettre des doses plus faibles de rayonnement.

L'objectif de l'hormonothérapie adjuvante est d'augmenter la sensibilité des cellules prostatiques à l'irradiation.

Des essais cliniques randomisés (42-44) ont montré l'efficacité d'une hormonothérapie adjuvante à la radiothérapie externe, par comparaison à la radiothérapie seule, pour réduire la mortalité d'un cancer localisé de la prostate localement avancé ou classé initialement à *haut risque*.

L'efficacité clinique est plus discutable dans les formes moins sévères (résultats hétérogènes).

Les effets secondaires du traitement adjuvant sont importants (baisse de la libido, impuissance, bouffées de chaleur, gynécomastie, prise de poids, risque de fractures).

Une hormonothérapie adjuvante est proposée aux cancers localisés de la prostate à risque élevé (13,14).

Une hormonothérapie néo-adjuvante ou adjuvante courte est discutée dans les formes intermédiaires (37).

Complications

Quelle que soit la modalité choisie, les effets secondaires à long terme de la radiothérapie externe sont fréquents et invalidants.

Des comparaisons directes des complications entre les alternatives (chirurgie et radiothérapie) sont disponibles, mais de qualité discutable. Les définitions des complications décrites sont hétérogènes, et les délais d'observation correspondants variables.

Les incidences rapportées correspondent davantage à la radiothérapie externe dite conventionnelle (35).

L'incontinence urinaire est moins fréquente qu'après une prostatectomie radicale : 12 % *versus* 35 %. Les incidences d'incontinence urinaire diminuent avec la durée de l'observation, inférieures à 5 % au-delà de 6 mois.

L'impuissance habituelle est fréquente : 43 %.

Les troubles intestinaux invalidants (diarrhée chronique et syndrome rectal) plusieurs jours dans la semaine sont fréquents (29 %), et prolongés au-delà de 6 mois après irradiation externe. Les doses de rayonnement plus fortes augmentent l'incidence des complications intestinales.

La radiothérapie par faisceau de protons réduit la dispersion latérale du rayonnement émis. Cette technologie nécessite un équipement actuellement moins disponible.

Des essais contrôlés non randomisés et des séries d'observation ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique du traitement, encore peu disponible.

Les incidences des complications urinaires fonctionnelles et intestinales, rapportées dans ces études, sont cependant inférieures à 5 % (14).

La curiethérapie, ou radiothérapie interstitielle, consiste à implanter par voie périnéale 75 à 100 grains d'iode radioactif (I-125) en une fois, de façon définitive, dans la prostate sous contrôle échographique.

Une forte dose de rayonnement (140 Gy) est délivrée pendant une longue durée sur un volume limité à la prostate (au moins 90 % du volume prostatique doit recevoir la dose prescrite).

Des déclinaisons techniques sont possibles, relatives au vecteur radioactif (Pd-103), et aux modalités pratiques liées au choix du vecteur (curiethérapie à haute dose avec Ir-192, de durée courte, 2 à 4 séances requises).

La curiethérapie est proposée en l'absence de troubles fonctionnels urinaires importants, et lorsque le volume de la prostate est < 50 mL (27).

Un antécédent de RTUP est une contre-indication à cette technique.

Une hormonothérapie néo-adjuvante peut permettre de réduire le volume prostatique.
L'intervention se déroule sous anesthésie générale.
Une hospitalisation courte est nécessaire.

Efficacité

Aucun essai comparatif ne permet de conclure à l'efficacité clinique du traitement par comparaison avec l'abstention thérapeutique, la chirurgie, ou la radiothérapie externe. Les taux de survie globaux, spécifiques ou sans récurrence tumorale semblent (pas de comparaison directe) comparables aux autres modalités de la radiothérapie (14).

La curiethérapie constituerait une alternative utile dans les formes localisées à faible risque (27,45).

Complications

Des signes fonctionnels urinaires transitoires sont fréquents dans les semaines qui suivent l'implantation.

L'incidence de l'incontinence urinaire est inférieure à 5 %.

Un syndrome rectal transitoire survient dans 8 à 13 % des cas.

L'incidence de l'impuissance habituelle est de 40 %.

Deux solutions d'attente sont fondées sur l'hypothèse d'une évolution lente et paucisymptomatique jusqu'à un stade avancé de la maladie (moins bénéfique attendu d'un traitement sur l'espérance de vie).

Elles sont justifiées d'autre part, par la fréquence et le retentissement sur la qualité de vie des complications des traitements alternatifs de référence (prostatectomie radicale ou radiothérapie externe).

Une certaine ambiguïté des termes utilisés existe dans la littérature. L'exposé des résultats dans ce document tient compte des alternatives réelles, telles qu'elles sont décrites.

L'attente vigilante (*Watchful Waiting*) signifie un *renoncement au traitement curatif*. Une hormonothérapie de contrôle tumoral est proposée en cas de progression tumorale locale, régionale ou métastatique. En pratique, l'attente vigilante est un traitement palliatif différé (hormonothérapie, chirurgie ou radiothérapie uniquement palliatives).

Une surveillance clinique et biologique est proposée à intervalles réguliers (3 mois à 1 an) en fonction de l'évolution. Un examen histologique est éventuellement reconduit après un intervalle de 18 – 24 mois.

L'attente vigilante a fait l'objet de deux essais comparatifs de supériorité randomisés (*versus* la prostatectomie radicale) évoqués précédemment (29-31).

Le premier essai plus ancien ne permettait pas de conclure à une différence en faveur de l'une ou l'autre des alternatives.

Le second (Bill-Axelson, SPCG-4) montrait une réduction estimée de la mortalité, globale et spécifique, à 10 ans de 5 % associée au traitement chirurgical. En contrepartie, l'agression chirurgicale et les effets secondaires invalidants rapportés à long terme étaient importants (cf. *supra*).

Dans le groupe en attente, la progression tumorale locale (estimée *cliniquement*) à 5 ans était de 27 % *versus* 8 % pour la chirurgie (estimation histologique). La progression métastatique à 5 ans était de 10 % (*versus* 8 % pour la chirurgie).

Les proportions respectives d'hormonothérapie à 5 ans étaient de 30 % dans le groupe attente et de 20 % pour la chirurgie. À 12 ans, 59 % des patients du groupe en attente vigilante (*versus* 37 % du groupe chirurgical) bénéficiaient d'une hormonothérapie. Cette

hormonothérapie différée était associée en partie aux conséquences rapportées dans le groupe en attente, mais de manière différée.

Une revue systématique plus ancienne d'essais contrôlés non randomisés (46) a comparé les survies respectives observées après un traitement conservateur (palliatif différé) ou un traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie). Les taux de survie spécifique à 10 ans, avec le seul traitement conservateur (87 % des 828 patients inclus dans 6 essais avec un cancer localisé T1T2 au moment du diagnostic), sont superposables aux résultats précédents.

L'hormonothérapie *immédiate* (après confirmation du diagnostic de cancer localisé de la prostate) a été comparée à l'attente vigilante (hormonothérapie différée) chez des patients souffrant d'un cancer localisé de la prostate symptomatique.

Un essai randomisé (47) a inclus, entre 1978 et 1984, 285 patients avec un cancer localisé de la prostate pour les traiter soit par œstrogénothérapie ou par chimiothérapie sans délai, soit par un traitement hormonal différé jusqu'à l'apparition de métastases. Les défauts méthodologiques étaient majeurs (24 % de perdus de vue, groupes non comparables, analyse per protocole). La réduction de la mortalité spécifique à 5 ans, dans le groupe traité immédiatement (12 % *versus* 28 %), était dans ces conditions difficilement interprétable. Ces résultats n'ont pas été confirmés par les analyses de sous-groupes constitués en fonction du stade tumoral de 3 essais contrôlés compilés dans une revue systématique (34,35).

La surveillance active (*Active Surveillance*) est un *traitement curatif différé*.

La surveillance, biologique et histologique, permet de retarder les complications attendues d'un traitement radical.

La surveillance active réalise ainsi un compromis entre le risque de négligence d'une forme agressive de la maladie et le risque d'excès thérapeutique vis-à-vis d'une forme à faible risque évolutif (« sur traitement »).

Elle retarde dans tous les cas l'apparition des effets délétères du traitement radical choisi.

Une surveillance clinique et biologique est effectuée à intervalles réguliers tous les 3 mois pendant 2 ans. Un examen histologique est reconduit après un intervalle de 1 an. En cas de stabilité biochimique et histologique, les intervalles sont allongés à 6 ou 12 mois.

La surveillance active a fait l'objet d'une recommandation claire du NICE (2008) (13) : « Les sujets masculins souffrant d'un cancer localisé de la prostate à risque faible ne devraient pas se voir proposer une thérapie radicale immédiate. On devrait leur offrir le choix entre une attente vigilante et une surveillance active en tenant compte de leur espérance de vie et de leurs préférences. [...] Cette surveillance active devrait être discutée à titre d'option avec les sujets souffrant d'un cancer localisé à risque intermédiaire ».

Ces recommandations s'appuient sur des études de petites cohortes, publiées entre 1988 et 2004, et regroupées dans une revue systématique (48). L'effectif total était de 450 patients avec un cancer localisé T1T2 au moment du diagnostic. Les taux de survie sans progression tumorale à 5 ans étaient homogènes de 67 % à 72 %.

Des travaux publiés récemment confortent cependant les conclusions du NICE.

Une étude de cohorte en population générale (49) a identifié 14 516 hommes entre 1992 et 2002 de plus de 65 ans (âge médian au moment du diagnostic de cancer localisé T1T2 de 78 ans), sans traitement curatif pendant au moins 6 mois. Le suivi médian était de 8,3 ans. La mortalité spécifique à 10 ans était de 8,3 % et 9,1 % respectivement pour les formes bien différenciées ou intermédiaires. La mortalité spécifique des patients avec une forme peu différenciée au moment du diagnostic était de 25,6 % à 10 ans.

Une étude de cohorte (50) plus homogène (450 patients T1T2 à risque faible ou intermédiaire avec un suivi médian de 6,8 ans) a estimé le taux de survie spécifique à 10 ans à 97 %. Trente pour-cent des patients, au cours de leur suivi ont bénéficié d'un

traitement curatif (indiqué par le doublement des PSA en moins de 3 ans, progression du score de Gleason $\geq 4 + 3$). La très grande majorité des décès observés dans cette étude de cohorte était sans rapport avec la maladie.

Une étude de cohorte récente (6 800 patients à risque faible ou intermédiaire) (Statin_2010) a constaté les taux faibles de la mortalité spécifique à 10 ans (3,6 %) en cas de surveillance active (34 % ont été traités avec un recul médian de 4 ans) et du gain de survie spécifique attendu à 10 ans (1 %) d'un traitement curatif immédiat.

Les solutions d'attente sont des alternatives à considérer au premier plan.

- L'attente vigilante démontre que le gain maximal d'efficacité d'un traitement curatif pour réduire la mortalité spécifique à 10 ans est inférieur à 15 %. Le gain maximal de survie, sans progression tumorale à 5 ans d'un traitement curatif est inférieur à 27 %.

À partir du taux de mortalité spécifique, et du taux de mortalité liée à l'âge (tables statistiques en population générale), on peut estimer par la méthode DEALE (1) le taux de mortalité globale et l'espérance de vie. Ainsi, pour un homme de 70 ans, avec une espérance de vie liée à l'âge de 15 ans environ, sans comorbidité, le taux de survie calculé liée à l'âge à 10 ans est de 51 %. Le taux de survie globale (association « âge : 70 ans » et « cancer de la prostate sans traitement curatif ») est de 43 %.

Le gain maximal absolu de survie (pour un homme de 70 ans) à 10 ans attendu d'un traitement curatif est alors de 8 % (ce qui correspond à environ 3 années d'espérance de vie). Ce gain sera d'autant plus important que l'espérance de vie, liée à l'âge (patient plus jeune) et aux comorbidités (absence de pathologies associées) est grande (la part de la mortalité spécifique par rapport à la mortalité globale est plus grande ; cf. Tableau 6).

- La surveillance active permet de retarder les conséquences délétères qui accompagnent le traitement curatif, sans compromettre le bénéfice attendu du traitement.

Tableau 2. Alternatives et conséquences estimées après traitement d'un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire.

	Attente Vigilante (Hormonothérapie différée) *†	Prostatectomie Radicale *†	Radiothérapie Externe †
Survie spécifique à 10 ans (%)	85 [81 ; 88]	90 [86 ; 93]	{70 ; 90}
Survie à 5 ans sans progression tumorale clinique ou biologique (%)	73 [68 ; 77]	92 [88 ; 94]	{60 ; 85} ‡
Incontinence (tous les jours) (%)	7 [4 ; 11]	35 [32 ; 37]	12 [10 ; 14]
Impuissance (habituelle) (%)	34 [28 ; 40]	26 [24 ; 28]	34 [30 ; 38]
Troubles intestinaux (épreintes, diarrhée) invalidants (%)	16 [12 ; 21]	14 [12 ; 16]	29 [25 ; 33]

Les résultats de ce tableau proviennent de sources différentes (essai comparatif, revue systématique).

* : (29,30) ; † : (35) ; ‡ : Survie sans récurrence biochimique (PSA).

Les effets secondaires sont estimés 2 ans après l'inclusion ; [intervalles de confiance à 95 % des estimations], calculés à partir des effectifs relevés ; {étendues des estimations dans les essais}.

Des solutions alternatives (en dehors du traitement par HIFU) sont encore du domaine de la recherche expérimentale et soumises à certaines contraintes (au minimum inscriptions dans un registre d'inclusions (13).

La cryothérapie consiste à transmettre dans la prostate une température très froide (-40° C) par voie périnéale (14,51). Le refroidissement est obtenu par introduction sous guidage échographique endorectal d'une quinzaine d'aiguilles dans la prostate. Un contrôle thermique est assuré au niveau du sphincter urétral du col vésical, ainsi qu'un réchauffement de l'urètre par la sonde transurétrale.

La congélation brutale et répétée de la prostate à l'aide de la sonde refroidissante (injection d'argon) entraîne une rupture de la membrane cellulaire et une nécrose ischémique.

L'intervention se déroule sous anesthésie générale, au cours d'une hospitalisation courte (1 à 4 jours).

Ce traitement peut être renouvelé. Ce traitement exceptionnel en France n'est pas recommandé pour traiter un cancer de la prostate à risque intermédiaire (27,52,53).

Efficacité

Un essai randomisé de non-infériorité a comparé la radiothérapie externe et la cryothérapie dans les formes localisées du cancer de la prostate (54). Tous les patients de l'essai (244 au total) étaient cotraités par une hormonothérapie néo-adjuvante.

Ce travail ne permettait pas de conclure à l'efficacité (non-infériorité) de la cryothérapie dans les formes localisées du cancer de la prostate par rapport à un traitement alternatif de référence. Le taux de survie sans progression biologique à 3 ans était de 92 %.

La plus grande partie des études disponibles dans cette indication sont des séries d'observations consécutives (55). Le taux de survie sans récurrence biologique à 2 ans a été estimé à 92 % avec les solutions dites de troisième génération (56).

Complications

Les suites postopératoires se compliquent d'obstruction urinaire nécrotique et de douleurs pelviennes ou périnéales dans respectivement 3 % et 1,4 % des cas.

Les complications tardives sont dominées par l'impuissance, présente dans 80 % des cas.

L'incidence de l'incontinence urinaire est comprise entre 2 et 13 %.

Les fistules rectales sont devenues très rares dans les séries les plus récentes (< 0,2 %).

Parmi les autres alternatives :

- l'ablation d'une tumeur interstitielle par radiofréquence ;
- la chirurgie par micro-ondes ;
- l'électro chirurgie.

Ces solutions sont en phase expérimentale.

Seules quelques séries d'observation de petits effectifs sont disponibles.

Elles ne font l'objet d'aucune recommandation actuelle.

Des solutions de traitement focal, ciblant exclusivement les zones tumorales, sont proposées pour les formes à faible risque de cancer localisé de la prostate. Ces solutions (cryothérapie, ultrasons focalisés, radiothérapie, photothérapie) sont en cours d'expérimentation dans des indications très restreintes. Elles ne font l'objet d'aucun consensus.

Moins invalidantes, ces traitements focaux pourraient représenter une alternative à la surveillance active et aux options radicales choisies précocement.

IV.1.2 Conséquences sur la qualité de vie des alternatives de référence

Les effets secondaires qui accompagnent le traitement du cancer de la prostate sont fréquents et retentissent sur la qualité de la vie.

Les recommandations nord-américaines (14) rassemblent les résultats d'essais comparatifs et d'étude de cohorte en population générale (57) relatifs à la qualité de vie.

Une étude prospective multicentrique nord-américaine récente a comparé les retentissements respectifs des traitements curatifs sur la qualité de la vie de 1 201 patients (inclusions 2003 à 2006), pendant une période d'observation de 2 ans suivant le traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate (58). Les résultats de cette étude sont résumés dans le *Tableau 3*.

La prostatectomie radicale était perçue comme l'alternative la plus agressive. Le retentissement sur la qualité de vie était relevé au cours de la première année suivant la chirurgie dans l'étude SPCG-4 (33). Au terme de la première année, l'altération de la qualité de la vie restait importante. Dans un travail plus récent, cela se traduit respectivement par les fréquences des complications listées et par les amplitudes des coefficients de corrélation entre la fonction altérée et la qualité de la vie (58).

Les conséquences sexuelles après prostatectomie avaient ainsi un retentissement particulièrement important, de manière durable, sur la qualité de vie chez ces patients plus jeunes. Les incidences d'impuissance étaient comparables après prostatectomie ou radiothérapie externe ou curiethérapie. Mais le retentissement était plus important après prostatectomie ou lorsqu'un traitement hormonal adjuvant à la radiothérapie ou curiethérapie était prescrit.

L'incontinence urinaire était plus fréquente et invalidante après prostatectomie radicale, qu'après radiothérapie externe ou curiethérapie. Ses conséquences sur la qualité de vie étaient très marquées, en particulier au cours des 6 premiers mois. Les signes fonctionnels urinaires (brûlures, dysurie) avaient un retentissement important au cours des 6 premiers mois après irradiation externe ou interstitielle.

Les troubles intestinaux étaient plus fréquents, sévères et invalidants après radiothérapie externe. La gêne fonctionnelle était particulièrement marquée au cours des 6 premiers mois.

Parmi les patients de 70 ans et plus, l'ampleur du désagrément après un traitement curatif (prostatectomie radicale ou radiothérapie externe), rapporté à une incontinence urinaire, des troubles recto-intestinaux ou une impuissance sexuelle était toujours plus importante qu'après un traitement d'attente et une hormonothérapie différée (57).

Des analyses de décision récentes ont révélé la grande sensibilité du choix aux préférences des patients associées aux conséquences des principales alternatives disponibles (13,45).

Le NICE a formalisé une analyse médico-économique *coût-utilité*. Ce travail conclut, de manière *peu* robuste, et sur des bases scientifiques fragiles, que l'attente vigilante peut être la stratégie la plus *efficace* pour traiter un cancer localisé de la prostate (13).

Tableau 3. Effets secondaires un an après le traitement d'un cancer localisé de la prostate, fréquences et retentissements sur la qualité de vie, étude de cohorte d'après Sanda *et al.*, 2008 (58).

	Prostatectomie Radicale (n = 603)	Radiothérapie Externe (n = 292)	Curiethérapie (n = 306)
Âge (ans), médiane, [étendue]	59 [38 ; 79]	69 [45 ; 84]	65 [44 ; 84]
Âge > 70 ans (%)	8	46	30
T2 (%)	28	31	17
Risque tumoral faible / intermédiaire (%)	44 / 50	27 / 54	59 / 39
Incontinence urinaire (%), <i>r</i> (item, QOL)	<i>0,44</i>	<i>0,03</i>	<i>0,04</i>
1	76	85	85
2	16	10	10
3	6	3	4
4	2	1	1
(3 + 4)	8	4	5
SFU irritation, obstruction (%), <i>r</i> (item, QOL)	<i>0,01</i>	<i>0,14</i>	<i>0,26</i>
1	74	68	65
2	15	17	16
3	19	12	15
4	3	2	3
(3 + 4)	22	14	18
Fonction sexuelle (%), <i>r</i> (item, QOL)	<i>0,35</i>	<i>0,11</i>	<i>0,22</i>
1	29	47	53
2	21	22	17
3	24	15	14
4	26	16	16
(3 + 4)	50	31	30
Vitalité et fonction hormonale (%), <i>r</i> (item, QOL)	<i>0,14</i>	<i>0,31</i>	<i>0,30</i>
1	81	73	70
2	10	9	15
3	7	13	10
4	2	5	5
(3 + 4)	9	18	15
Troubles intestinaux ou rectaux (%), <i>r</i> (item, QOL)	<i>0,09</i>	<i>0,23</i>	<i>0,03</i>
1	93	77	82
2	5	12	9
3	2	9	9
4	0	2	1
(3 + 4)	2	11	10

Retentissement (échelle) : 1 : peu ou pas, 2 : faible, 3 : modéré, 4 : majeur.
(Coefficient) *r* : Coefficient de corrélation (de Spearman) de l'item avec la qualité de vie (QOL).

IV.1.3 Quelles sont les recommandations ?

Tableau 4. Indications thérapeutiques du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire. Synthèse des alternatives de référence, proposée par le NICE en 2008 (13).

	Risque faible	Risque intermédiaire
Prostatectomie radicale	Option	Recommandée
Radiothérapie externe (conformationnelle)	Option	Recommandée
Curiethérapie	Option	Option
Surveillance active	Recommandée	Option
Attente vigilante	Option	Option

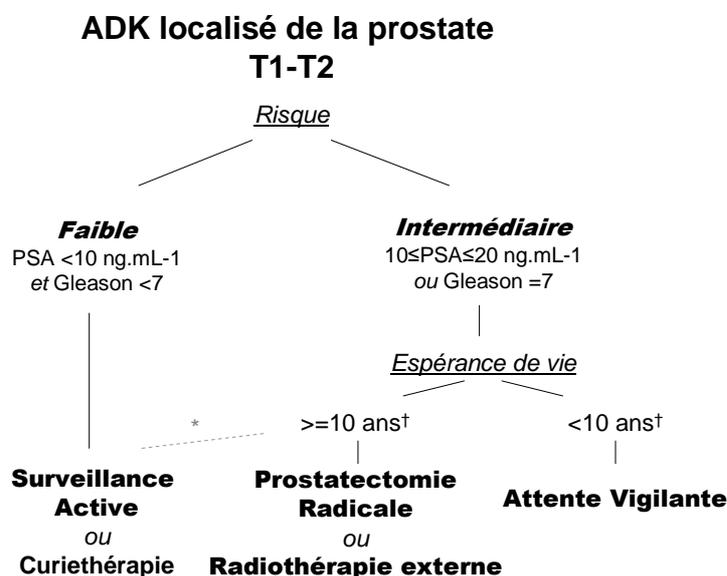
En pratique, le choix actuel d'une alternative thérapeutique est fondé sur :

- **le patient** : son âge, l'état général, les pathologies associées (estimation de l'espérance de vie), les signes fonctionnels, le degré d'autonomie, et les préférences exprimées au regard des conséquences des alternatives exposées ;
- **la pathologie**, le grade tumoral et la différenciation cellulaire (score de Gleason, classification de D'Amico) ;
- **des outils de stratification du risque** (modèles prédictifs) sont proposés et discutés (59-61). (La classification de D'Amico est habituelle. Une forme à très faible risque a été définie dans des recommandations récentes : T1 et PSA < 10 ng.mL⁻¹ et score de Gleason = < 6, associée à moins de 3 biopsies positives, moins de 50 % de tissu cancéreux par biopsie, et une densité de PSA < 0,15 ng.mL^{-1.g-1}) (62) ;
- **l'environnement médico-chirurgical** (14,24).

Il est possible de mettre en forme (simplifiée) les recommandations actuelles des alternatives thérapeutiques du cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire dans l'algorithme suivant selon les étapes :

1. Estimation du risque tumoral au moment du diagnostic ;
2. Estimation de l'espérance de vie au moment de la décision ;
3. Le choix entre la prostatectomie et la radiothérapie externe (forme à risque intermédiaire) fait intervenir l'âge du patient, inférieur à 75 ans (prostatectomie) ou non (radiothérapie), ses préférences vis-à-vis des complications associées aux alternatives du traitement, et l'évaluation fonctionnelle préopératoire en particulier cardiorespiratoire ;
4. La curiethérapie est une alternative proposée dans les formes à faible risque.

Algorithme décisionnel : Traitement de l'adénocarcinome (ADK) localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire : *Synthèse des options et recommandations* (13,14,17,27,51,53,62).



[†] : L'espérance de vie est relative à l'âge et à l'état général, aux pathologies associées et à la capacité fonctionnelle. La valeur seuil fixée entre 5 et 10 ans est arbitraire, cependant le bénéfice du traitement sur la survie spécifique ou globale n'a pas été démontré en deçà de 8 ans (30) ; entre 5 et 10 ans, un traitement curatif différé ou immédiat peut être proposé (62).

Les préférences du patient doivent être exprimées, après une information claire.

La prostatectomie radicale est proposée aux patients en bon état général, de moins de (70) 75 ans, ASA = < 3.

* : Si le score de Gleason est 3 + 4, la surveillance active est une option.

L'objectif est de définir les comparateurs pour évaluer le traitement par HIFU.

Le patient cible est un homme de 70 ans et plus.

Les données de la littérature ne permettent pas de définir un traitement standard. Les recommandations sont fondées sur un *niveau de preuve faible d'efficacité*. Les contreparties, associées aux alternatives thérapeutiques, s'accompagnent d'un niveau de preuve *intermédiaire*.

Au-delà de 75 ans, l'attente vigilante est légitime dans les formes localisées asymptomatiques du cancer de la prostate, mais cela n'est pas exprimé formellement.

Le bénéfice attendu d'un nouveau traitement curatif correspond à une réduction de la mortalité par comparaison au traitement palliatif différé, ou bien à une réduction des effets secondaires observés avec une alternative de référence dans des conditions de non-infériorité sur la survie.

Il est peu probable d'observer une réduction conséquente de la mortalité globale ou spécifique (cf. *supra*). Un allongement de la survie sans récurrence est plus probable. Il s'agit d'un critère intermédiaire, donc discutable. La notion de récurrence correspond de surcroît à des définitions variables, à préciser. Cependant, ce critère est relié à l'introduction d'un traitement hormonal de contrôle tumoral qui s'accompagne d'effets secondaires marqués.

Au total, dans cette situation dans laquelle *le risque de traitement* est important, on attend davantage d'un nouveau traitement de première intention du cancer de la prostate une *réduction des effets secondaires dans des conditions de non-infériorité à démontrer sur la survie sans récurrence*, par comparaison avec les alternatives curatives de référence. En d'autres termes, il s'agit d'améliorer la tolérance du traitement curatif de première intention, donc la qualité de vie.

IV.2 Traitement de rattrapage après récurrence carcinomateuse après radiothérapie externe

Les recommandations pour la pratique clinique indiquent des options thérapeutiques possibles (13,17), dont aucune n'a démontré d'efficacité clinique de manière définitive. Seules des séries d'observations sont disponibles, collectées souvent de manière rétrospective.

Des revues systématiques récentes (21,22,63) ont dressé les inventaires des séries disponibles, des traitements utilisés, des taux de survie sans récurrence sur différents critères, et des incidences de complications observées (*Annexe X*).

Le diagnostic de récurrence dans ces séries était variable : récurrence biochimique (élévation[s] de PSA), et confirmation histologique.

La connaissance de l'efficacité et de la sécurité des traitements proposés reposent sur des séries d'observations hétérogènes, avec le plus souvent de petits effectifs.

IV.2.1 Hormonothérapie

L'hormonothérapie a pour but de diminuer le volume tumoral et de ralentir la progression tumorale. Ce n'est pas un traitement curatif local.

Lorsque l'indication était posée sur la seule récurrence biochimique, l'intervalle médian avant une progression clinique était de 3 ans (64).

Il n'y a pas d'essai comparatif de l'hormonothérapie de deuxième intention.

Dans une étude d'observations de 248 patients (âge médian : 69 ans) (65), après *récurrence biochimique* postradiothérapie conformationnelle (soit 23 % des patients traités initialement pour un cancer localisé de la prostate), le taux de survie globale à 5 ans après récurrence biochimique sans traitement curatif était de 76 %.

Le taux de survie spécifique (estimé dans un échantillon de patients avec ou sans traitement hormonal) 5 ans après la récurrence biochimique était estimé à 92 %. Une hormonothérapie seule (proposée aux patients avec doublement de PSA en moins d'un an) semblait différer l'apparition de métastases. Dans le même travail, le taux de survie sans métastase à 5 ans était de 78 % *versus* 57 % en l'absence de traitement hormonal dans ce contexte ; l'efficacité d'un traitement hormonal dans cette observation était associée au temps de doublement de PSA sérique < 12 mois (65).

Les effets secondaires observés ont été fréquents (44) : baisse de la libido et impuissance habituelle (80 à 100 %), bouffées de chaleur (25 %), gynécomastie et douleurs mammaires (68 %), diarrhée chronique (14 %). Un syndrome métabolique et une incidence accrue de fractures ont été associés à un traitement hormonal prolongé.

IV.2.2 Alternatives curatives locales

Les alternatives curatives locales retenues actuellement sont (13,17) :

- la prostatectomie radicale ;

- la curiethérapie ;
- la cryothérapie.

La prostatectomie radicale de sauvetage est associée à des résultats très variables. L'ancienneté des séries est une source de variabilité. C'est un acte chirurgical majeur, particulièrement difficile (autre source de variabilité relative à la situation et à l'opérateur). La difficulté du geste chirurgical est associée aux conséquences de l'irradiation préalable sur les tissus de voisinage (radiolésions, cicatricielles ou inflammatoires).

Efficacité

Les résultats plus récents sont plus favorables. Ils étaient observés chez des patients sélectionnés (espérance de vie au-delà de 10 ans, tumeur localisée à risque faible avant le geste chirurgical).

Les taux de survie spécifiques à 10 ans étaient alors compris entre 70 et 80 %.

Les taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans étaient compris entre 50 % et 60 % (21,22).

La cystoprostatectomie radicale de sauvetage s'adresse à des formes tumorales plus évoluées localement. Les résultats étaient moins favorables dans les séries rapportées récentes : 20 à 30 % de survie sans récurrence biologique à 5 ans.

Il n'y a pas d'essai comparatif relatif à une hormonothérapie adjuvante dans cette indication. Les séries d'observations rétrospectives sont peu nombreuses, et les effectifs très faibles.

Complications

La mortalité périopératoire a été estimée à 0,2 % dans les séries récentes de patients sélectionnés. L'incidence de plaie rectale ou urétérale était de 3 % à 5 % (66).

Les incidences d'incontinence urinaire étaient élevées de 29 % à 50 %.

Les signes fonctionnels urinaires obstructifs et douleurs pelviennes rapportés ont été fréquents (24 %).

La curiethérapie de sauvetage a fait l'objet de séries d'observations de petits effectifs plus récentes, mais très hétérogènes quant aux critères d'inclusion des patients (21,22).

Efficacité

Les taux de survie sans récurrence biochimique à 5 ans étaient compris entre 34 % et 67 % (34 % dans la série la plus importante de 64 patients).

Complications

L'incontinence urinaire invalidante était fréquente (24 % dans la série la plus importante) (67).

Les signes d'obstruction urinaires étaient fréquents et nécessitaient éventuellement (14 %) une RTUP.

Les complications rectales étaient de 4 % (dont 2 % de fistules).

La cryothérapie de sauvetage a fait également l'objet de séries d'observations hétérogènes, souvent de petits effectifs.

Efficacité

Le taux de survie spécifique à 5 ans (96 %) semblait comparable à celui obtenu après prostatectomie radicale (68). Mais aucune comparaison directe n'est disponible. Le taux de survie sans récurrence biochimique était de 42 %.

Complications

La mortalité opératoire était faible (0,2 %).

Les effets secondaires étaient fréquents : incontinence urinaire prolongée en particulier (36 %), et fistule rectale (2,6 %) (21,22).

Tableau 5. Alternatives et conséquences estimées du traitement de rattrapage d'un cancer localisé de la prostate après radiothérapie externe.

	Prostatectomie Radicale	Curiethérapie	Cryothérapie	Traitement hormonal *
Survie spécifique à 10 ans (%)	(70 ; 80)	-	-	(35 ; 58)
Survie spécifique à 5 ans (%)	85 [80 ; 90] (> 90 %) ‡	(80)	(> 90 %) ‡	{41 ; 76}†
Survie à 5 ans sans récurrence biochimique (%)	{50 ; 60}	{20 ; 70}	{40 ; 60}	-
Incontinence, grades 2 et 3, (%)	41 [37 ; 45]	6 [4 ; 10]	{17 ; 36}	11 [7 ; 16]
Troubles rectaux sévères (%) (Fistule, %)	5 [3.5 ; 7.2] {0 ; 15} (3)	6 [3.7 ; 9.6] {0 ; 15} (2)	3 [1.5 ; 4.4] {0 ; 11} (3)	-

Les données proviennent de sources différentes (séries d'observations (21,22,35,68)), [IC95], (étendues des estimations dans les essais) (tendances centrales ou séries isolées).

Estimations *en italique* calculées selon la méthode DEALE (1)

* : Traitement hormonal (immédiat ou différé) au cours de la prise en charge ; † : Survie spécifique à 5 ans des récurrences tumorales des cancers localisés de la prostate avant radiothérapie (23) ; ‡ : Échantillon (observations rétrospectives) de patients avec des cancers localisés de la prostate à faible risque initial (68).

Si l'on tient compte du taux de mortalité spécifique en l'absence de traitement curatif, on peut estimer le taux de survie globale (liée à l'âge et à la pathologie) à 5 ans respectivement à 30 %, 45 % ou 55 %, en fonction du stade du cancer initial à risque élevé, intermédiaire ou faible. Ce qui correspond à une espérance de vie réduite respectivement à 4 ans, 6 ans ou 8 ans pour un homme de 70 ans (Méthode DEALE) (1).

Le gain maximal de survie à 10 ans attendu d'un nouveau traitement dans ces conditions est de 32 %. Ce qui correspond à un gain d'espérance de vie de 9 ans (Tableau 6).

Le traitement chirurgical est la solution thérapeutique la mieux documentée dans ce contexte. *Mais l'efficacité clinique n'est démontrée pour aucune des alternatives curatives proposées.*

Les effets secondaires des traitements sont fréquents et sévères.

La sélection des patients (âge, état général, grade tumoral avant le traitement initial, évolution biochimique et histologique) est importante (21), mais n'a pas fait l'objet d'un consensus formalisé.

En pratique, en cas de récurrence tumorale après radiothérapie externe, l'hormonothérapie est largement utilisée (93 %). *Un traitement curatif est entrepris dans moins de 10 % des cas (20).*

Le bénéfice attendu (gain d'efficacité) d'un nouveau traitement devrait correspondre à un gain de survie par rapport au traitement palliatif, et à une réduction des effets secondaires observés avec les autres alternatives, dans des conditions de non-infériorité sur la survie (globale, spécifique ou sans récurrence) par rapport à ces options.

Au total, dans cette indication de rattrapage, on attend d'un nouveau traitement du cancer localisé de la prostate *une supériorité sur la survie par rapport au traitement palliatif.*
 Cette exigence pourrait concerner chacune des alternatives proposées dans ce contexte.

IV.2.3 Bilan du traitement curatif (opportunité d'une nouvelle option thérapeutique)

Le bilan du traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate en première intention et en rattrapage postradiothérapie est proposé dans le tableau suivant (cf. Tableau 6). Ce bilan est établi à partir des données de la littérature (cf. Tableaux 2, 3 et 5), et des estimations (en italique) des taux de mortalité et des espérances de vie calculées selon la méthode DEALE (1). Les niveaux de preuve d'efficacité sont faibles.

L'objectif de ce bilan est de faire apparaître clairement les arbitrages possibles entre le bénéfice attendu et les contreparties à long terme d'un traitement curatif de référence.

Le contexte est celui d'un homme de 70 ans avec un cancer localisé de la prostate dans 2 situations : 1. traitement en première intention d'une forme de cancer localisé à risque faible ou intermédiaire ; 2. traitement en seconde intention après récurrence tumorale locale postradiothérapie d'une forme localisée, initialement accessible au traitement chirurgical.

Les données d'efficacité sur la survie sont relatives aux valeurs « globales » observées après prostatectomie radicale, seul traitement à avoir montré (dans un essai principalement), en première intention curative, un bénéfice sur ce critère majeur (28-30).

Les contreparties rassemblées dans le tableau sont restreintes, par souci de clarté, aux effets secondaires à long terme invalidant la qualité de la vie. Ces contreparties sont différentes en fonction du traitement de référence (noté entre crochets). Le niveau de preuve correspondant à l'association du traitement curatif à ces contreparties est intermédiaire. Les effets secondaires sont ordonnés dans le tableau en fonction de l'impact décroissant sur la qualité de vie.

Pour être plus complet, il faudrait prendre en compte les complications immédiates des alternatives (mortalité et morbidité périopératoires), les contraintes relatives au traitement (hospitalisation nécessaire, réalisation d'une anesthésie, durée du séjour hospitalier, durée et fractionnement du traitement). Ces complications immédiates et les contraintes particulières ont été décrites avec chaque alternative thérapeutique (cf. supra).

Elles peuvent influencer la décision de traitement.

Les différences relatives aux critères clés entre un traitement curatif et l'option sans traitement curatif apparaissent entre les colonnes correspondantes.

Ainsi, le traitement curatif de première intention s'accompagne d'un gain de survie spécifique à 10 ans de 5 % (prostatectomie radicale, IC95 [0.2 ; 11]) par comparaison avec un traitement palliatif différé, ce qui correspond à un gain d'espérance de vie d'une année, pour un homme de 70 ans sans comorbidité associée. La réduction du risque de progression tumorale (diagnostic clinique ou biologique) entre 5 et 12 ans est comprise entre 7 % et 25 % selon le critère. En contrepartie, l'option chirurgicale

s'accompagne d'une augmentation du risque d'incontinence de 30 %. En pratique, l'arbitrage entre les options curatives met en rapport l'agression chirurgicale immédiate et les effets secondaires plus sévères de la chirurgie, avec une efficacité moins probante de la radiothérapie sur la survie et la progression tumorale. Les troubles sexuels sont associés à toutes les alternatives de traitement, y compris l'hormonothérapie.

L'estimation du nombre de patients à traiter en première intention curative (la référence est chirurgicale), pour éviter un décès à 10 ans par rapport au traitement palliatif différé, est de 20. Les estimations respectives du nombre de patients à traiter en première intention curative, pour éviter une progression tumorale entre 5 et 10 ans, la survenue de métastase ou le recours à un traitement hormonal à 12 ans varient de 4 à 15 en fonction du critère.

Le nombre de patients à traiter en première intention curative, pour occasionner une contrepartie invalidante à long terme est de 3 à 7, par rapport au traitement palliatif différé.

En l'absence de recul suffisant, de comparaison entre les alternatives de seconde intention curative (rattrapage), voire de séries homogènes de patients traités, l'évaluation d'un rapport bénéfice-risque du traitement de rattrapage postradiothérapie externe est prématurée.

Tableau 6. Bilan clinique (critères de jugement et quantités d'effets) du traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate.

Traitement de première intention	Critère de jugement	Pas de CaP (référence)*	CaP localisé	
			Traitement curatif	Pas de traitement curatif
Bénéfice attendu				
Tt. de référence : PR	Survie spécifique à 10 ans (%)	100	90	85
	Taux de mortalité spécifique (an-1)	0	0,0105	0,0163
	Gain de survie spécifique à 10 ans / Tt			[+5 %]
	Taux de mortalité globale (an-1)	0,067	0,077	0,084
	Survie globale à 10 ans (%)	51	46	43
	Espérance de vie (ans)	15	13	12
	Gain d'espérance de vie / Tt			[+1 an]
	Survie sans progression T. à 5 ans (%) †	-	92	73
	Survie sans progression T. à 10 ans (%) †	-	80	55
	Survie sans métastase à 12 ans (%) †	-	81	74
	Survie sans Tt hormonal à 12 ans (%) †	-	63	41
	RAR progression tumorale 5 – 12 ans (%)	-		[-7 % ; -25 %]

Tableau 6 (fin). Bilan clinique (critères de jugement et quantités d'effets) du traitement curatif d'un cancer localisé de la prostate.

Traitement de rattrapage postradiothérapie externe	Critère de jugement	Pas de CaP (référence)*	CaP localisé	
			Traitement curatif	Pas de traitement curatif
Contreparties à long terme				
	Incontinence [PR]	-	[+30 %]	
	Troubles sexuels †	-	[+30 %]	
	Troubles intestinaux rectaux [REXT, RINT]	-	[+10 % ; +15 %]	
	Signes fonctionnels urinaires [RINT]	-	[+15 %]	
Bénéfice attendu				
Tt. de référence : PR	Survie spécifique à 5 ans (%)	100	85	60 [§]
	Taux de mortalité spécifique (an-1)	0	0,032	0,102
	Gain de survie spécifique à 5 ans / Tt			[+25 %]
	Taux de mortalité globale (an-1)	0,067	0,099	0,169
	Survie globale à 5 ans (%)	71	61	43
	Survie globale à 10 ans (%)	51	37	19
	Espérance de vie (ans)	15	10	6
	Gain d'espérance de vie / Tt			[+4 ans]
Contreparties à long terme				
	Incontinence [PR, CryoT]	-	[+20 % ; +30 %]	
	Troubles rectaux sévères [PR, RINT, CryoT]	-	[+5 %]	

*Homme de 70 ans, sans pathologie avérée, vivant en France en 2007.

Le caractère spécifique (mortalité ou survie) est relatif au cancer de la prostate (CaP) localisé.

Les valeurs correspondent aux valeurs « globales » rapportées dans la littérature (29,30) : échantillon comprenant 75 % de formes à risque « faible » ou « intermédiaire », RRR décès CaP estimée à 10 ans si traitement de l'ordre de 40 %, la RAR de décès spécifique dépend du risque initial (proche de 5 % pour les formes à risque intermédiaire ou faible). Par hypothèse (non démontrée), la radiothérapie est non inférieure sur la survie à la chirurgie.

Les données correspondent aux seules estimations ponctuelles rapportées dans la littérature. Des intervalles de confiance représenteraient mieux l'incertitude (imprécision des valeurs estimées), aux dépens de la lisibilité privilégiée du tableau.

Selon ce modèle, l'impact du traitement curatif (référence : PR) sur la survie est d'autant plus important que l'espérance de vie, liée à l'âge et aux comorbidités, est grande (plus grande part de la mortalité spécifique dans la mortalité globale) ; au-delà de 75 ans, le gain d'espérance de vie serait inférieur à 6 mois.

† : Critère de jugement intermédiaire, éventuellement associé à des définitions variables ; RAR : Réduction absolue du risque de progression tumorale (clinique ou biologique) entre 5 et 12 ans ; ‡ : Critère de jugement commun aux traitements curatifs, utile avant le début d'une hormonothérapie ; § : Valeur moyenne du risque faible, intermédiaire ou élevé du cancer localisé initial (23) ; PR : Prostatectomie radicale ; REXT : Radiothérapie externe ; RINT : Curiothérapie ; CryoT : Cryothérapie ; T : Tumorale (locale) ; Tt : Traitement.

L'option pas de traitement curatif correspond à l'attente vigilante (*Watchful Waiting*) ou hormonothérapie (HT) différée.

Les niveaux de preuve d'efficacité sur la survie des alternatives thérapeutiques sont faibles. Les niveaux de preuve correspondant aux contreparties des alternatives thérapeutiques sont faibles à intermédiaires.

L'évaluation d'un nouveau traitement du cancer localisé de la prostate dans ces deux indications curatives, en première intention ou en rattrapage d'une récurrence locale après radiothérapie, soulève dès lors un certain nombre de difficultés :

- *Le manque de preuve relative à l'efficacité clinique* sur la survie des options thérapeutiques de référence, coexiste avec des situations fréquentes soulevées par le dépistage individuel. *Dans ces conditions d'efficacité incertaine, le traitement palliatif (différé ou immédiat) reste un comparateur de référence.* Le choix possible d'un traitement palliatif différé est d'autant plus pertinent que l'espérance de vie est réduite. Le spectre de patients, concernés par le traitement par HIFU en première intention, recouvre cependant plus largement celui des patients traités par radiothérapie initiale, exclus le plus souvent de la chirurgie ;
- *Le traitement s'accompagne très souvent d'effets secondaires importants* (niveau de preuve intermédiaire). La tolérance au traitement et la qualité de la survie sont alors des critères de jugement de toute alternative de traitement jugée *a priori* efficace (non inférieure sur la survie à une alternative de référence) ;
- *Dans les situations de récurrence tumorale* après radiothérapie externe, l'hétérogénéité des définitions (correspondant à des dates d'origine différentes) et l'absence de consensus relatif aux indications d'un traitement curatif sont des obstacles à la comparaison d'alternatives dans ce contexte ;
- *L'influence des préférences du patient* informé du cancer et l'arbitrage légitime entre un éventuel gain de survie, et des complications probables invalidant la qualité de vie, sont d'autant plus mal connus que les preuves relatives à l'efficacité sont faibles ;
- *Les préférences du prescripteur*, en fonction de sa spécialité, de son expérience, de l'environnement médico-chirurgical disponible, et de la demande de son patient, exercent d'autant plus d'influence sur le choix d'alternative que les données objectives sont modestes.

Face à certaines de ces difficultés, des critères d'évaluation de l'efficacité d'un traitement curatif du cancer de la prostate ont fait l'objet de *standards* définis en 2001 par la FNCLCC et l'AFU (53) ; ces standards n'ont pas fait l'objet d'une mise à jour en 2006 (27). Ils indiquent notamment :

- « La survie spécifique avec un temps de suivi minimum de 15 ans est nécessaire pour pouvoir mesurer l'impact d'un traitement pour un cancer traité au stade localisé » ;
- « La survie à 10 ans sans métastase permet d'évaluer de façon raisonnable l'efficacité d'un traitement pour un cancer de la prostate localisé ».
([...] Des critères de progression tumorale après radiothérapie externe ou curiethérapie étaient précisés : définis par les critères de l'ASTRO [1997 : élévation du taux de PSA au cours de 3 dosages successifs séparés par 1 mois d'intervalle] ; ces critères de progression – récurrence biochimique – ont été modifiés par l'ASTRO en 2005 : taux de PSA nadir + 2 ng.mL-1.)

Le recul disponible, avec le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité du cancer localisé de la prostate, est maintenant d'environ 15 ans (prototypes inclus). Les premières versions « de série » des dispositifs concernés sont commercialisées depuis 10 ans.

Une recherche clinique, comparative et relative aux critères de jugement définis, est donc attendue dans cette évaluation.

V. CONDITIONS ACTUELLES DE LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE

La nomenclature concernée est la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

L'acte a déjà été décrit sous le code et le libellé : « JGNJ900 : Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale ».

Il n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie.

L'intitulé de l'acte, retenu pour l'évaluation, conformément à la demande exprimée par l'AFU, se réfère exclusivement à l'utilisation des ultrasons thérapeutiques appliqués au traitement curatif radical d'un adénocarcinome localisé de la prostate.

Les autres options inscrites dans la nomenclature, et prises en charge par l'Assurance maladie, sont :

- la prostatectomie radicale sous le code :
« JGFA006 : Vésiculoprostatectomie totale, par laparotomie » ;
« JGFC001 : Vésiculoprostatectomie totale, par coelioscopie ».
Les nombres d'interventions correspondants en 2009 sont respectivement 13 412 et 10 140 (GHM : 12c11Z), (Source : ATIH, 2009 : <http://www.atih.sante.fr/>) ;
(Le nombre total de prostatectomies est 26 224 en 2009.) ;
- la radiothérapie interstitielle sous le code :
« JGNL001 : Curiethérapie de la prostate par insertion permanente d'iode 125 » ;
- la radiothérapie externe est inscrite au paragraphe 19.1.10.

Les volumes annuels d'activités de radiothérapie dans cette indication ne sont pas connus avec précision pour cette évaluation (environ 19 000 patients en 2008) (25).

La cryothérapie est inscrite sous le code JGND002 sans indication spécifique.

VI. IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ÉTRANGÈRES ET PRISE EN CHARGE FINANCIÈRE

Deux appareils (Ablatherm®-EDAP-TMS, et Sonablate®-Focus Surgery) sont disponibles sur le marché européen, et sont dotés de l'agrément CE.

Ces 2 dispositifs de traitement (Ablatherm® et Sonablate®) ont fait l'objet de l'introduction d'une demande d'autorisation préalable à la mise sur le marché auprès de la FDA. Afin d'obtenir cette autorisation, un essai clinique de phase 3 est actuellement en cours pour chacun de ces 2 systèmes (*versus* curiethérapie ou cryothérapie, respectivement), dans les cas de cancers localisés à risque *faible*.

Sondage, HAS-SEAP – Réseau INAHTA (mars 2010)

Le traitement par HIFU (Ablatherm®, Sonablate®) est distribué dans 32 pays, sur tous les continents.

La HAS a demandé aux différentes agences nationales d'évaluation du réseau INAHTA (26), si le traitement par HIFU d'un cancer localisé de la prostate avait été évalué et était pris en charge par les systèmes locaux d'Assurance maladie.

Seize réponses (62 %) ont été obtenues :

- l'Espagne rembourse ce traitement en routine ;

- la Belgique rembourse ce traitement en rattrapage d'une récurrence locale, au cas par cas, exclusivement (pas de nomenclature spécifique pour le traitement par HIFU) (69) ;
- la Corée et l'Irlande signalent la possibilité d'un remboursement selon des modalités non explicites ;
- les 12 autres pays (Allemagne, Angleterre, Écosse, Autriche, Norvège, Lituanie, Israël, États-Unis, Canada, Australie, Argentine, Taïwan) ne signalent pas un tel remboursement ou alors seulement dans un cadre de recherche.

Les autres pays (10/26, soit 38 %) n'ont pas répondu, malgré une nouvelle sollicitation, dont les Pays-Bas et l'Italie (les Pays-Bas ne remboursent pas ce traitement en routine) (69).

Trois agences d'évaluation technologique (Autriche, Italie, Espagne) ont signalé une évaluation programmée ou en cours du traitement par HIFU, lors de la rédaction de ce document (juin 2010).

Le rapport autrichien a été publié en ligne en juillet 2010 (70) (cf. *infra*).

MÉTHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation, utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. *Annexe I*), est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

I.1 Questions

- Traitement par HIFU en première intention ;
- Traitement par HIFU en cas de récurrence tumorale après radiothérapie externe.

- **Efficacité clinique :**

Réduction de la mortalité associée au traitement par HIFU comparé 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 secondaires du traitement curatif à long terme (mois, années), par comparaison du traitement HIFU avec les alternatives de référence.

- **Sécurité :**

Incidence des événements et complications spécifiques (opératoires, postopératoires à court terme), facteurs de risque et pronostic de ces événements.

Formulation des questions pour la recherche documentaire

Efficacité clinique : Bénéfice attendu du traitement par HIFU

- *Patient* : Adénocarcinome localisé de la prostate
 - *Traitement* : HIFU en première intention.
Comparateur : attente vigilante (hormonothérapie différée) ; alternative(s) curative(s) de référence : radiothérapie externe, curiethérapie, (prostatectomie radicale) ; surveillance active (traitement curatif différé) ;
 - *Traitement* : HIFU en rattrapage de récurrence tumorale après radiothérapie externe.
Comparateur : hormonothérapie (immédiate ou différée) ; alternative(s) curative(s) : prostatectomie radicale, (curiethérapie, cryothérapie).
 - *Conséquences* :
Mortalité (survie) globale ; mortalité (survie) spécifique ; survie sans progression tumorale (locale ou métastatique) ou récurrence biochimique ou histologique.
Effets secondaires à long terme (incontinence, autres troubles urinaires, impuissance, troubles sexuels, troubles intestinaux, qualité de vie).

Sécurité : Complications spécifiques périopératoires du traitement par HIFU (incidences, pronostics).

I.2 Bases de données bibliographiques

I.2.1 Liste des banques de données interrogées systématiquement

- HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*) ;
- Centre d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- *Centre for Reviews and Dissemination, Cochrane Library* (Royaume-Uni) ;
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Royaume-Uni) ;
- *National Library of Medicine* (Medline, États-Unis) ;
- Base de données Pascal (France) ;
- Banque de données en santé publique (France) ;
- Banques de données d'essais cliniques en cours (*Clinicaltrials.gov/National Institute of Health, États-Unis, metaRegister of Controlled Trials [mRTC], National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme [HTA]*).

I.2.2 Stratégie d'interrogation des bases de données Medline, Pascal, et BDSP et résultats

La stratégie d'interrogation des bases automatisées précisait, pour chaque question, les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche. Cette interrogation s'est faite en mars 2010.

Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en novembre 2010.

Les termes de recherche étaient soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils étaient combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens « ET », « OU » et « SAUF ». La recherche a porté sur les publications en langue anglaise, et française parues entre 2000 et 2010.

Cette recherche, insuffisamment sensible, a été complétée par les références citées dans les documents analysés.

La recherche documentaire réalisée lors du cadrage avait permis de sélectionner des recommandations pour la pratique clinique et revues systématiques et narratives reprises à cette phase d'évaluation proprement dite. La phase de cadrage de cette évaluation avait permis d'identifier 67 références. Le nombre de références total du rapport d'évaluation est 134.

Tableau 7. Interrogation des bases de données automatisées.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Traitement par HIFU			
Traitement par HIFU – Recommandations			
		01/2005 – 11/2010	2
Étape 1 ET	prostatic neoplasms/therapy/de OR (prostat* AND (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumor* OR neoplasm*))/ti		
Étape 2 ET	ultrasound, high-intensity focused, transrectal/de OR ablatherm*/ti,ab OR HIFU/ti OR high-intensity-focused-ultrasound/ti		
Étape 3	(guidelines as topic OR practice guidelines as topic OR health planning guidelines OR consensus development conferences as topic OR consensus development conferences, NIH as topic)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/type de publication OR (recommandation* OR guideline*)/ti		
Traitement par HIFU – Méta-analyses et revues systématiques			
		01/2000 – 11/2010	4
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 4	meta-analysis as topic/de OR meta-analysis/type de publication OR (meta-analysis OR meta analysis OR metaanalysis OR systematic* review*)/ti		
Traitement par HIFU – Essais contrôlés			
		01/2000 – 11/2010	4
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 5	(controlled clinical trials as topic OR randomized controlled trials as topic OR single-blind method OR double-blind method OR random allocation OR cross-over studies)/de OR (controlled clinical trial OR randomized controlled trial)/type de publication OR random*/ti		
Traitement par HIFU – Études de cohortes			
		01/2000 – 11/2010	27
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 6	(cohort studies OR longitudinal studies OR follow-up studies OR prospective studies)/de OR (cohort study OR cohort studies)/ti		
Traitement par HIFU – Autres essais cliniques, études comparatives, études de cas contrôlés			
		01/2000 – 11/2010	27
Étape 1 ET Étape 2 ET	(clinical trials as topic OR case-control studies OR retrospective studies)/de OR (comparative study OR clinical trial)/type de publication OR (<i>versus</i> OR compar*)/ti		
Étape 7			
Traitement par HIFU – Études de cas			
		01/2000 – 11/2010	1
Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 7	case reports/type de publication OR (case study OR case studies OR case report*)/ti		

I.3 Sites internet

Sont recherchés les revues systématiques, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations pour la pratique clinique, publiés par différents organismes (agence d'éducation, société savante, ministère de la Santé).
(La liste des sites consultés est rapportée en *Annexe VII*).

I.4 Autres sources

Bibliographie des documents identifiés.

Sommaire des 6 derniers mois des journaux généraux : *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, moteurs de veille de publications Medscape® et Amadeo®.

Registre AFU-@registry (résultats transmis par les professionnels concernés).

Documents transmis par le fabricant EDAP (documents d'information utilisateurs).

Communications en congrès, résumés et articles soumis à publication proposés et transmis par les auteurs interrogés lors du cadrage.

I.5 Études cliniques en cours

Les essais cliniques prévus, en cours ou non encore publiés ont été recherchés dans :

- la base internationale de données *metaRegister of Controlled Trials* (mRTC) ;
- les registres d'essais cliniques suivants :
 - o *National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme* (HTA) ;
 - o *National Institutes of Health (NIH) – randomized trials records held on NIH (ClinicalTrials.gov)* ;
- les résultats de la recherche d'études cliniques en cours répertoriées dans les bases de données.

Cette recherche s'est déroulée en avril 2010.

Onze essais cliniques en cours ont été identifiés.

Deux essais thérapeutiques sont contrôlés.

Neuf essais sont des séries d'observations d'un traitement par HIFU en première intention (6), dont une enquête par questionnaire sur la qualité de vie après traitement, ou en traitement de rattrapage (3).

Trois essais cliniques ont été retenus dans le tableau suivant sur les critères : en cours de recrutement et effectif > 100 patients ou essai clinique comparatif.

Tableau 8. Principaux essais cliniques en cours identifiés (avril 2010).

Date de début d'inclusions	Date de fin d'inclusions	Lieu	Essai	Effectif (total)	Indication	Intervention	Comparateur	Durée minimale de suivi	Critère principal de jugement
Avr.-06	Déc.-10	États-Unis, Canada	Phase 2/3, contrôlé, non randomisé, non-infériorité.	446	Première intention, M > 50 ans, cancer localisé, risque faible : T1-T2a, GS < 7, PSA < 11.	Ablatherm, imagerie intégrée.	Cryothérapie.	24 mois.	PSA nadir < 0,5 ng.mL-1 (%) ; BFSR > = 24 mois (%) (récidive : PSA nadir + 2, + biopsie).
Avr.-07	Déc.-10	États-Unis, multicentrique	Phase 3, contrôlé, non randomisé, supériorité.	466	Première intention, M [40 - 75] ans, cancer localisé, risque faible : T1-T2a, GS < 7, PSA < 11.	Sonablate 500.	Curiethérapie.	24 mois.	BFSR > = 24 mois (%) (récidive : PSA nadir + 2, + biopsie).
Juil.-08	Déc.-10	États-Unis, multicentrique	Phase 3, série de cas.	202	rattrapage postradiothérapie externe, M [40 ; 85] ans, ASA < 4, T1-T2a avant irradiation.	Sonablate 500.	-	12 mois.	PSA nadir < 0,5 ng.mL-1 pendant le suivi (12 mois) (%).

M : Homme ; BFSR : Survie sans récurrence biochimique ; T : Stade tumoral ; GS : Score de Gleason ; ASA : Classification de l'American Society of Anesthesiologists.

I.6 Résultats de la recherche documentaire

Le tableau suivant présente les résultats en matière de nombre total de références obtenues par la recherche documentaire, à l'exclusion des essais en cours.

Dans ce tableau, la dénomination indiquée du type de document correspond à celle fournie par les banques de données ou les sites explorés. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique, postérieure à la recherche documentaire, des documents concernés, ce qui explique la différence entre les résultats de ce tableau et les résultats de l'analyse (cf. *infra*).

Au total, 99 références ont été identifiées.

Tableau 9. Stratégie d'interrogation documentaire dans les différentes sources documentaires, résultats.

Type de document ou d'étude	Termes communs utilisés dans les moteurs de recherche	Période	Nombre de références
Rapport d'évaluation technologique		2005 – 2010	9
Recommandations pour la pratique clinique		2005 – 2010	7
Revue	Prostate, cancer, adénocarcinome, traitement, ultrasons focalisés de haute intensité.	2000 – 2010	19
Essai clinique contrôlé		1999 – 2010	4
Étude d'observations		1999 – 2010	27
Série de cas et cas clinique(s)		1999 – 2010	33

II. SÉLECTION DES DOCUMENTS IDENTIFIÉS

II.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche bibliographique, présentée ci-dessus, a permis d'identifier 97 documents. Une analyse des titres et résumés de ces documents a permis la réalisation d'une première sélection en fonction de certains critères :

- Tous les rapports d'agence d'évaluation technologique ont été sélectionnés dans la période concernée (2005 – 2010), en complément du rapport d'évaluation de l'ANAES en 2003 (71). Les rapports d'agence d'évaluation technologique (NICE, 2008 (13) et AHRQ, 2008 (14)) comparant des alternatives et formalisant des recommandations ont été assimilés à des recommandations pour la pratique clinique. Le rapport de l'agence autrichienne publié en ligne en langue allemande en juillet 2010 (70) n'a pas fait l'objet d'une analyse critique ; seules les conclusions ont été mentionnées dans ce rapport (cf. *infra*).
- Les recommandations pour la pratique clinique fondées sur une analyse systématique de la littérature ont été sélectionnées dans la période considérée (2005 – 2010). Seules les versions actualisées les plus récentes dans la période concernée ont été retenues. Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network – NCCN* – publiées en mai 2010 (62) (veille documentaire) n'ont pas envisagé le traitement par HIFU.
- Les revues systématiques, publiées dans la période considérée (2000 – 2010), et fondées sur une recherche et une sélection explicites de la littérature, ont été sélectionnées.
- Aucun essai contrôlé randomisé ou non n'a été sélectionné, car ils étaient hors sujet, relatifs à une utilisation diagnostique transrectale des ultrasons pour guider la biopsie prostatique.
- Aucune étude d'observations prospective (cohorte) ou rétrospective n'a été sélectionnée. Aucune étude publiée ne correspondait à ces définitions. Une étude d'observations cherche à établir *un lien* entre un facteur – dans ce cas le traitement, et un événement, par exemple le décès –, et s'appuie donc sur une comparaison, avec ou sans traitement. Les études correspondaient, en regard de la question posée, en réalité à des séries de cas ou d'observations (c'est-à-dire à des descriptions de cas sélectionnés, recevant tous le même traitement, sans comparaison possible entre des alternatives).
- Toutes les séries de cas publiées relatives au traitement par HIFU dans la période concernée (1999 – juin 2010) ont été sélectionnées. Les cas cliniques (n = 1) ont été exclus.

À l'issue de cette première sélection, 71 documents ont été retenus :

- Rapports et notes informatives d'évaluation technologique : 7 ;
- Recommandations pour la pratique clinique : 6 ;
- Revues systématiques : 6 (+2, cf. *infra*).
Les rapports de l'OPEPS (25) et du CEDIT (72) ont été assimilés à des revues ;
- Séries de cas publiées : 46 ;
- Littérature *grise* (mai 2010) : articles soumis à publication (n = 4) (dont communications en congrès [n = 2]) ; certains de ces articles (n = 1) ont été publiés pendant la rédaction finale de ce rapport (cf. veille documentaire).

II.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport

Les documents retenus ont ensuite été analysés (sélection documentaire finale).

II.2.1 Critères de sélection

Les analyses respectives des rapports et notes informatives d'agence d'évaluation technologique et des recommandations pour la pratique clinique sont formalisées dans les grilles d'analyse (*check-lists* INAHTA et AGREE) (4), dans les tableaux de synthèse disponibles en *Annexes VIII, XII et XIII*.

Aucune étude comparative thérapeutique n'a été retrouvée au cours de la recherche documentaire.

Seules sont disponibles des séries de cas (cf. *supra*).

La sélection documentaire a donc été très large.

Toutes les séries d'ordre thérapeutique publiées dans la période concernée ont été retenues pour l'analyse. Le type de dispositif (Ablatherm® ou Sonablate®) adopté n'a pas été un critère de sélection documentaire. Les doublons de publications (n = 2) ont été exclus. Les séries d'ordre diagnostique relatives à l'imagerie ou d'ordre pronostique sans impact thérapeutique ont été exclues de l'analyse ciblée sur l'efficacité clinique du traitement (n = 2). Une série relative au coût de la rachianesthésie dans ce contexte a été exclue. Une série relative au traitement de rattrapage après HIFU par radiothérapie a été exclue de l'analyse documentaire systématique. Cette série a fait cependant l'objet d'un commentaire particulier dans l'analyse des résultats.

Certaines séries de cas ont fait l'objet de revues systématiques au cours de cette période. Ces revues systématiques de séries de cas répondant à une question précise et explicite pour la recherche documentaire ont été retenues pour l'analyse. La qualité méthodologique de ces revues est cependant hétérogène. Les séries de cas ont donc été reprises et analysées individuellement.

Les revues narratives sans sélection documentaire explicite ont été exclues au cours de l'étape précédente de sélection sur le titre et le résumé. Certaines revues parmi les plus récentes ont cependant été utilisées dans d'autres chapitres de cette évaluation.

Des données, en cours de publication pendant la rédaction de ce rapport, et des données non publiées, relatives au registre d'inclusions AFU-@registry d'observations de patients traités par Ablatherm® proposées par le fabricant EDAP, l'AFU et les concepteurs du projet ont été également utilisées (ces derniers – équipe lyonnaise – possédant leurs données propres). Les résultats sont cependant distincts dans le texte, et les tableaux des résultats des séries publiés antérieurement (cf. *infra*).

Après cette seconde sélection, 64 références ont été retenues.

II.2.2 Résultats

II.2.2.1 Résultats de la sélection documentaire en fonction du type de document disponible

Rapports d'agences d'évaluation technologique :

- deux ont été retenus sans réserve ;
- quatre ont été retenus avec des réserves relatives au caractère sommaire du document disponible.

Une note d'information a été exclue (ACMTS_2008 (73)) par manque d'information.

Recommandations pour la pratique clinique (RPC) :

- trois ont été retenues sans réserve ;
- deux ont fait l'objet de réserves relatives essentiellement au caractère explicite de la méthode adoptée.

Une RPC a été exclue (ESMO, 2008 (12)) par manque d'information.

Revues :

- six revues systématiques (recherche documentaire explicite) ont été retenues ;
- onze revues narratives ont été exclues de l'analyse documentaire.

Les rapports de l'OPEPS (25) et du CEDIT (72) ont été assimilés à des revues.

Séries de cas :

- quarante séries de cas (plus une⁴) ont été retenues.

Littérature grise :

- quatre articles non publiés : 3 articles faisaient référence aux données de registres d'inclusions : 2 séries relatives au registre d'inclusions (AFU-@registry et recueil de données de l'équipe lyonnaise en première intention et en rattrapage) ont été retenues (tailles des effectifs disponibles, population cible, matériel et réglages actuels du dispositif de traitement) ; un article posait la question d'un traitement de rattrapage par radiothérapie d'un échec du traitement par HIFU.

Deux communications (registre d'inclusions) en congrès (*European Association of Urology_2010*) ont été réalisées.

Un article relatif aux données du registre d'inclusions a été publié en juillet 2010.

II.2.2.2. Résultats de la recherche documentaire *en fonction de la question posée*

Efficacité du traitement par HIFU en première intention curative.

Les critères de jugement sont relatifs à la survie (globale, spécifique, sans récurrence ou progression tumorale, ou sans métastase, ou sans recours à un autre traitement) et aux effets secondaires à long terme du traitement curatif (incontinence et signes fonctionnels urinaires, impuissance, troubles digestifs).

Sécurité du traitement par HIFU en première intention curative.

Les critères de jugement sont les complications périopératoires systémiques, ou locorégionales urinaires ou digestives.

- Un rapport d'évaluation technologique récent (Centre fédéral d'expertise belge, 2008) est disponible. Quatre notes d'information (3 notes nord-américaines, 1 note néo-zélandaise ciblée sur le dispositif Sonablate®) plus sommaires ont évalué le traitement par HIFU en première intention curative entre 2006 et 2009 ;
- Cinq recommandations (États-Unis (2), Royaume-Uni, Europe, France) pour la pratique clinique font mention d'un traitement par HIFU dans cette indication ;

⁴ Une série supplémentaire, exclue de l'analyse documentaire ciblée, a été analysée en référence à une indication particulière d'échec du traitement.

- Quatre revues systématiques ont été publiées entre 2003 et 2008 et traitent de l'efficacité du traitement par HIFU en première intention. Elles regroupent les résultats de 4 à 6 séries d'observations (cas), publiées parfois à plusieurs reprises pendant cette période ;
- Aucune étude comparative (essai clinique ou étude d'observations) n'est disponible ;
- Trente-cinq études (juin 2010) rapportent les résultats de 17 séries de cas publiées entre 1999 et 2010, éventuellement à plusieurs reprises dans le temps par 14 équipes. Les études les plus récentes avec le plus grand nombre d'observations par centre sont comptabilisées pour le calcul des effectifs de patients et les résultats clés. Ces 4 898 observations sont rapportées à 2 169 patients traités par Ablatherm® ou Sonablate® en première intention. Le suivi médian maximum de ces patients est de 6,4 ans. Une série de cas (45 cas publiés, 100 non publiés) est relative au traitement de rattrapage par radiothérapie externe d'un échec du traitement par HIFU en première intention curative ;
- Les données du registre AFU-@registry ont été retenues pour l'analyse (dont 1 article publié en juillet 2010) ;
- Les données originales transmises par l'équipe lyonnaise (A. Gelet *et al.*) ont également été retenues pour l'analyse documentaire systématique (1 article non publié).

Deux essais cliniques contrôlés non randomisés sont en cours aux États-Unis et au Canada, depuis 2006 et 2007.

Efficacité du traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe.

Les critères de jugement sont relatifs à la survie et aux effets secondaires à long terme du traitement curatif de rattrapage.

Sécurité du traitement par HIFU en traitement de rattrapage postradiothérapie externe.

Les critères de jugement sont les complications périopératoires systémiques, ou locorégionales urinaires, ou digestives.

- Le traitement de rattrapage est envisagé dans le rapport récent du Centre fédéral d'expertise belge, en 2008 (69), et dans les notes d'informations des agences nord-américaines ;
- Une seule recommandation pour la pratique clinique a soulevé cette question (NICE, 2008 (13)) ;
- Deux revues systématiques regroupant chacune 3 séries d'observations ont été publiées en 2009 et 2010. La qualité méthodologique de ces revues systématiques est faible ;
- Aucune étude comparative n'est disponible ;
- Cinq études rapportent les résultats de 3 séries d'observations publiées entre 2004 et 2010 par 3 équipes. (Les études les plus récentes avec le plus grand nombre d'observations par centre sont comptabilisées pour le calcul des effectifs de patients et les résultats clés.) Ces 387 observations rapportent le devenir de 244 patients traités en seconde intention le plus souvent par Ablatherm®. Le suivi médian maximum de ces patients est de 3,2 ans ;
- Les données originales transmises par l'équipe Lyonnaise ont également été retenues pour l'analyse documentaire systématique (1 article non publié).

(Une étude d'observations [série de 200 cas] multicentrique est en cours aux États-Unis depuis 2008, dans cette indication.)

Les résultats de registres d'inclusions, centralisés depuis 2003 (rétrospectifs depuis 2003, prospectifs depuis 2009), relatifs aux 2 indications respectives du traitement par HIFU, et à des critères d'efficacité clinique sont en réalité déclinés en plusieurs versions possibles, locales, nationale, européenne. Ils correspondent dans cette évaluation à 3 des 4 articles non publiés en juin 2010. Un de ces articles a été publié en juillet 2010.

III. RÉSULTATS DE LA VEILLE DOCUMENTAIRE

Elle s'est déroulée de juin à novembre 2010, et a permis d'identifier 4 références :

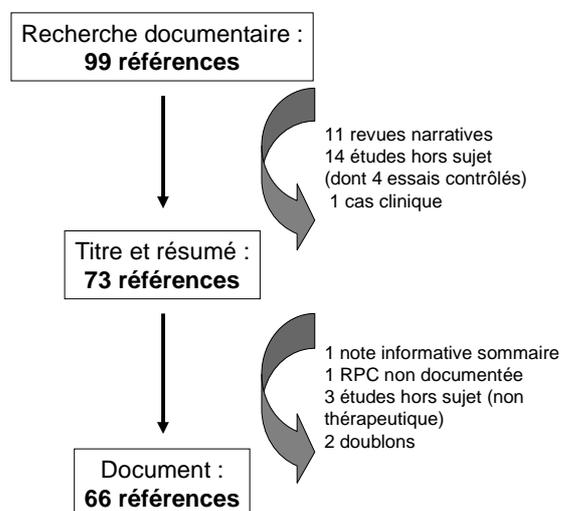
- Un rapport d'agence d'évaluation technologique (HTA) : LBI-HTA (Autriche), juillet 2010 (70) :
Un rapport d'évaluation technologique (HTA) rédigé par l'Institut Ludwig Bolzman (Autriche) a été publié en ligne en juillet 2010 (70). Ce rapport, structuré et fondé sur une revue systématique de la littérature, a été rédigé en Allemand. La revue systématique de la littérature sous-jacente à ce rapport a été publiée en ligne en septembre 2010 (74). Les conclusions du rapport HTA sont rapportées dans le texte de ce document. L'analyse comparative des rapports HTA 2010 est disponible en *Annexe XXI*.
- Deux recommandations pour la pratique clinique : NCCN (États-Unis), juin 2010 :
Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* ont été publiées en juin 2010 (62). Ces recommandations ont été intégrées dans le chapitre relatif au traitement du cancer localisé de la prostate. Le traitement par HIFU n'est pas mentionné dans ces recommandations. (*Canadian Urological Association*, août 2010).
Les recommandations relatives à l'utilisation du traitement par HIFU ont été publiées en août 2010 (75). Ces recommandations ont été élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature (76) et de la consultation d'un groupe d'experts. Seules les conclusions (résumé) de ces recommandations étaient disponibles lors de la rédaction du rapport. Ces conclusions sont intégrées dans le texte du rapport.
- Un article original :
Un article (série de cas provenant du registre d'inclusions, 6 centres, 803 patients, données d'efficacité carcinologique du traitement par HIFU en première intention curative) (77) a été publié en juillet 2010. Certaines observations (non identifiées) ont fait l'objet de séries de cas rapportées dans les études publiées, avec cependant un recul moindre. Ces données ont été analysées dans ce rapport d'évaluation.

III.1 Résumé de la recherche et de la sélection documentaire

- 1) Quatre-vingt-dix-sept documents identifiés *initialement* (juin 2010) par la recherche documentaire dans les bases automatisées, recherches sur sites et complémentaire (bibliographie, auteurs).
- 2) Soixante-onze documents sont retenus sur titre et résumé disponible :
 - sept rapports et notes informatives d'agence d'évaluation technologique ;
 - six recommandations pour la pratique clinique ;
 - six revues systématiques ;

- deux rapports assimilés à des revues (rapport du CEDIT et de l'OPEPS) ;
 - quarante-six séries de cas ;
 - quatre études non publiées en juin 2010 (soumises à publication).
- 3) Soixante-quatre documents sont retenus après une deuxième sélection (élimination des doublons, article hors sujet ou rapport jugé insuffisant), analysés (avant extraction des données) et cités dans le rapport.
- six rapports et notes informatives d'agence d'évaluation technologique ;
 - cinq recommandations pour la pratique clinique ;
 - six revues systématiques ;
 - deux rapports non classés (rapports du CEDIT et de l'OPEPS) ;
 - quarante et une séries de cas ;
 - quatre études non publiées en juin 2010 (soumises à publication ; un article a été publié en juillet 2010).
- 4) La veille documentaire a permis de retenir 2 références supplémentaires : Résumés d'un rapport d'évaluation technologique et de recommandations pour la pratique clinique relatives au traitement par HIFU fondées sur des revues systématiques, publiées ultérieurement (octobre 2010 ; cf. *supra*).
Soixante-six références au total ont donc été retenues dans ce rapport pour l'évaluation.

Schéma de la recherche et de la sélection documentaire pour l'extraction des données.



IV. GROUPE DE TRAVAIL

IV.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation :

Spécialités	Organismes
Chirurgie urologique	Association Française d'Urologie
Radiothérapie oncologique	Société Française de Radiothérapie Oncologique
Oncologie médicale	Société Française du Cancer
Radiologie médicale	Société Française de Radiologie
Médecine générale	Société Française de Médecine Générale
Patients	Ligue Nationale Contre le Cancer

Compte tenu du risque de conflits d'intérêts majeurs des experts sollicités, un appel public à candidatures d'experts a été lancé par la HAS en juin 2010. Aucune candidature n'a été reçue.

IV.2 Composition

Le groupe de travail s'est réuni le 1^{er} juillet 2010 à la HAS à Saint-Denis – La Plaine, entre 9 h 30 et 17 heures.

Spécialités (nombre de participants présents / catégorie)	Organismes
Chirurgiens urologues (4)	Association Française d'Urologie
Radiothérapeutes oncologues (3)	Société Française de Radiothérapie Oncologique
Oncologue médical (1)	Société Française du Cancer
Médecin radiologue (1)	Société Française de Radiologie
Médecin généraliste (1)	-
Patient (1)	Ligue Nationale Contre le Cancer

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

Experts :

- P^r Henri BENSADOUN, urologue, CHU Côte-de-Nacre – 14000 CAEN ;
- D^r Christian CARRIE, radiothérapeute, centre Léon-Bérard – 69008 LYON ;
- P^r Pierre CONORT, urologue, GH Pitié-Salpêtrière – 75013 PARIS ;
- D^r Martine FOURES-ROUSSEAU, médecin généraliste, cabinet médical – 95870 BEZONS ;

- D^r Jean-Michel HANNOUN-LEVI, radiothérapeute, centre Antoine-Lacassagne, – 06000 NICE ;
- P^r Christophe HENNEQUIN, radiothérapeute, hôpital Saint-Louis – 75010 PARIS ;
- D^r Xavier REBILLARD, urologue, clinique Beausoleil – 34070 MONTPELLIER ;
- P^r Pascal RISCHMANN, urologue, hôpital Rangueil – 31059 TOULOUSE ; Président de l'Association Française d'Urologie (AFU) ;
- P^r Olivier ROUVIERE, radiologue, hôpital E.-Henriot – 69003 LYON.

Représentants Institutionnels :

- D^r Françoise MAY-LEVIN, oncologue, Ligue Nationale Contre le Cancer – 75013 PARIS.

Représentants d'usagers :

- M. Jacques PIFFRET, Ligue Nationale Contre le Cancer – 75013 PARIS.

Un expert était excusé (la veille de la réunion), médecin oncologue, non remplacé.

IV.3 Déclaration d'intérêts

Tous les membres ont rempli une déclaration publique d'intérêt analysée par la HAS puis mise en ligne sur le site de la HAS.

Huit membres du groupe de travail n'ont pas déclaré d'intérêt.

Quatre membres du groupe de travail ont déclaré des liens d'intérêts intellectuels avec le sujet de l'évaluation (ils sont présentés en *Annexe XVII*).

La HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec la participation de ces membres au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet, aux questions posées au groupe de travail selon la méthode de consensus formalisé, et au rôle consultatif du groupe de travail dans le processus d'évaluation.

IV.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

Mode d'interrogation du groupe

Le principe général de la méthode utilisée est apparenté au consensus formalisé d'experts (78), avec cotation quantitative discontinue (échelles de Likert) par questionnaires individuels nominatifs.

1. Le groupe a été interrogé avant la réunion.

Un argumentaire bibliographique (document de travail rédigé en juin 2010) et des propositions relatives à la revue de la littérature, et aux indications du traitement par HIFU sous forme de questionnaire comprenant une échelle numérique discontinue de 1 à 9 ont été envoyés à chaque participant.

Les réponses à ce premier questionnaire étaient attendues au plus tard la veille au soir de la réunion.

2. Pendant la réunion, le groupe a été interrogé par un nouveau questionnaire individuel, reprenant exactement les mêmes propositions. Ce questionnaire a été complété au décours immédiat de la discussion, relative à la présentation des résultats de la littérature et du premier questionnaire précédant la réunion.

Ce second questionnaire a été analysé pendant la réunion (pause-déjeuner), et les principaux résultats ont alors été transmis aux participants du groupe de travail.

3. Après une dernière discussion relative au questionnaire, le groupe a été sollicité pour tenter d'élaborer des conclusions communes, constatant éventuellement les points de désaccords.

La discussion entre les participants a été libre, pour tenter de favoriser les échanges et négociations possibles entre les experts.

4. À la fin de la réunion du groupe de travail, une grille d'autoévaluation relative à la méthode utilisée pour recueillir l'avis du groupe de travail a été remplie par chaque participant.

Le déroulement de la réunion a été enregistré (enregistrement audionumérique à usage interne) après l'accord des participants formulé oralement au début de la réunion.

5. Un compte-rendu de la réunion a été rédigé et adressé 5 jours après la réunion à chaque participant, avec l'analyse des résultats relatifs aux questionnaires et à la grille d'autoévaluation. Ce compte-rendu a été validé par les participants experts et usager du groupe de travail.

Le compte-rendu de la réunion et questionnaires utilisés et résultats sont disponibles en *Annexe XVIII et XIX*.

Questionnaire proposé au groupe de travail

Ce questionnaire a permis de structurer la discussion entre les participants.

Ce questionnaire a été complété avant et pendant la réunion du groupe de travail (questionnaires respectivement 1 et 2).

Les points d'accord entre les participants ont été relevés et argumentés.

Les points de désaccords (variabilité des réponses initiales et désaccords sur les conclusions) ont fait l'objet d'un débat contradictoire.

Ce questionnaire comprenait trois parties correspondant respectivement aux items suivants :

- Analyse documentaire (argumentaire bibliographique) (questions 1 à 3) ;
- Analyse des résultats (argumentaire bibliographique) (questions 4 à 8) ;
- Conclusions (questions 9 et 10).

1. Questions pour l'évaluation

« *Les questions formulées* pour l'évaluation du traitement par HIFU permettent d'apprécier l'effet du traitement par HIFU d'un cancer localisé de la prostate sur la survie et sur la qualité de vie (effets secondaires à long terme) ».

2. Recherche et sélection documentaire

« *La recherche et la sélection documentaires* effectuées ont permis de recueillir une information utile pour répondre aux questions posées ».

3. Analyse des résultats de la littérature

« *L'analyse de l'information sélectionnée* a permis d'extraire des données pertinentes pour tenter de répondre aux questions posées ».

4. Efficacité du traitement par HIFU en première intention curative sur la survie

« *Le degré de preuve* de l'efficacité sur la survie spécifique ou sans récurrence (biochimique, locale ou métastatique) du traitement par HIFU en première intention curative *est faible*. »

5. Efficacité du traitement en première intention sur la tolérance (effets secondaires)
« *Le degré de preuve* d'une meilleure tolérance du traitement curatif du cancer localisé de la prostate (effets secondaires à long terme) *est faible* ».
6. Efficacité du traitement en rattrapage d'une récurrence locale postradiothérapie sur la survie
« *Le degré de preuve* de l'efficacité sur la survie spécifique ou sans récurrence (biochimique, locale ou métastatique) du traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie *est faible* ».
7. Efficacité du traitement en rattrapage sur la tolérance (effets secondaires)
« *Le degré de preuve* d'une meilleure tolérance du traitement curatif du cancer localisé de la prostate (effets secondaires à long terme) en rattrapage postradiothérapie *est faible* ».
8. Sécurité du traitement (complications périopératoires)
« *La littérature* montre que le traitement par HIFU s'accompagne de complications périopératoires à la fois peu fréquentes et peu sévères ».
9. Conclusion 1
« *Les données actuellement disponibles* permettent de proposer en routine (en dehors d'un cadre de recherche clinique quelle qu'elle soit) un traitement par HIFU en première intention curative d'un cancer localisé de la prostate ».
10. Conclusion 2
« *Les données actuellement disponibles* permettent de proposer en routine (en dehors d'un cadre de recherche clinique quelle qu'elle soit) le traitement par HIFU en rattrapage d'une récurrence locale postradiothérapie externe ».

La saisie, l'analyse des données relatives aux questionnaires, et la présentation des résultats ont été réalisées à l'aide des logiciels Microsoft Excel V-5, et JMP V-7, SAS Institute, Cary, NC, États-Unis.

Grille d'autoévaluation

Ce dernier questionnaire (79) a été complété individuellement par chaque participant à la fin de la réunion du groupe de travail.

L'objectif était d'évaluer la méthode adoptée pour interroger le groupe de travail.

Ce questionnaire comprenait cinq parties correspondant respectivement aux items suivants :

- revue de la littérature (argumentaire bibliographique) ;
- cotation des propositions (questionnaire complété avant la réunion du groupe de travail) ;
- réunion de discussion des cotations ;
- impression globale ;
- suggestions.

Revue de la littérature (argumentaire bibliographique)

1. L'avez-vous complètement lue ?
2. Combien d'heures avez-vous passées à la lire ?
3. Était-elle objective ?
4. Était-elle informative ?
5. À quel point a-t-elle influencé votre jugement ?

Cotation des propositions

1. Avez-vous jugé qu'il était facile de coter les propositions ?
2. La tâche demandée était-elle lourde à assumer ?
3. Les instructions étaient-elles claires ?
4. Pensez-vous que vous étiez au mieux pour bien remplir le questionnaire (par ex. en raison de problèmes de fatigue ou de mémoire, de disponibilité, du format du questionnaire, etc.) ?
5. Combien d'heures avez-vous passées pour coter les propositions ?

Réunion de discussion des cotations

1. Le coordinateur a-t-il correctement dirigé la réunion ?
2. En avez-vous retiré des informations ?
3. À quel point les arguments afférents aux propositions ont-ils été discutés ?
4. À quel point les cotations des autres membres ont-elles influencé la vôtre ?
5. À quel point la réunion a-t-elle influencé votre jugement ?

Impression globale

1. Pensez-vous que la procédure de consensus formalisé a permis d'obtenir un avis des participants utile pour la décision ?
2. Êtes-vous satisfait d'avoir participé à ce travail ?
3. Cela correspond-il à ce que vous en attendiez ?

Avez-vous des suggestions pour améliorer cette méthode de formalisation des avis des participants à un groupe de travail comme le vôtre ?

V. FORMALISATION DES CONCLUSIONS

La méthode GRADE, élaborée pour la gradation des recommandations pour la pratique (2,3), a été proposée récemment pour évaluer une nouvelle technologie (80).

Il est fait référence à cette méthode à plusieurs reprises au cours de ce travail (analyse de la littérature et expression des résultats). Cette méthode GRADE a également été adoptée pour formuler une synthèse utile de cette évaluation du traitement par HIFU.

Le principe de la méthode est fondé sur l'appréciation du degré de preuve scientifique reliant une alternative de soins à des conséquences cliniques, et à l'expression d'un rapport bénéfice-risque formulé à partir des préférences exprimées, vis-à-vis de ces conséquences cliniques, par les acteurs concernés (professionnels et usagers). (cf. la classification GRADE en *Annexe II*).

RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION

I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I.1 Traitement de première intention d'un adénocarcinome localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire

Le *patient cible* du traitement évalué est âgé de 70 ans ou plus, avec une espérance de vie supérieure à 5 ans (absence de comorbidité invalidante ou sévère), avec un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire avec un taux de PSA < 15 ng.mL⁻¹, et un score de Gleason = < 7 limité à l'a forme [3 + 4]. (Le volume prostatique est < 40 mL.)

Efficacité du traitement par HIFU

Les critères de jugement retenus pour évaluer l'efficacité du traitement sont :

- Survies globale et spécifique (cancer de la prostate) ;
- Survies sans métastase ou sans recours à un autre traitement ;
- Survie sans progression tumorale locale ou récurrence biochimique ;
- Incidences des complications invalidant la qualité de vie à long terme :
 - o incontinence,
 - o impuissance,
 - o troubles digestifs recto-intestinaux.

Sécurité du traitement par HIFU (complications périopératoires)

- Incidences des complications systémiques (décès, événement grave périopératoire) ;
- Incidences des complications locorégionales :
 - o rétention vésicale,
 - o infection urinaire (ou urogénitale),
 - o fistule recto-urétrale.

Rapports d'agence d'évaluation technologique

Sept agences (incluant le NICE, en particulier en 2005) ont évalué le traitement par HIFU.

Les conclusions du NICE en 2005 (81) ont été actualisées dans les recommandations pour la pratique publiées en 2008 (13) (cf. *infra*). Le Centre fédéral d'expertise belge a rédigé un rapport complet en 2008 (69). Les autres agences ont publié des notes d'information beaucoup plus sommaires dans la recherche documentaire et la mise en forme des résultats.

Aucun rapport d'évaluation technologique ne recommande, à ce jour, la prise en charge du traitement par HIFU en dehors d'un protocole de recherche clinique, ou au minimum de l'inscription de chaque patient traité dans un registre d'inclusions (NICE).

En 2003, l'ANAES (71) constatait le manque de recul disponible et l'absence de données comparatives pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par HIFU.

Plus récemment, en 2008, le rapport complet et structuré du Centre fédéral d'expertise belge constatait l'absence de données probantes, de qualité suffisante, relative au

traitement par HIFU. Ce rapport s'appuyait en grande partie sur les conclusions du NICE (2008) (13).

Les niveaux de preuve rapportés d'efficacité et de sécurité étaient faibles.

En juillet 2010, le rapport publié en ligne (en langue allemande) (70), fondé sur une revue systématique de la littérature par l'Institut autrichien Ludwig-Bolzmans a constaté le faible niveau de preuve relatif à l'efficacité et à la sécurité du traitement par HIFU. Cette agence n'a pas recommandé l'utilisation du traitement par HIFU dans cette indication (rapports et notes informatives d'agences d'évaluation technologiques en *Annexes XII et XXI*).

Recommandations pour la pratique clinique

Cinq recommandations récentes actualisées ont été retenues et analysées avec la grille de lecture AGREE (4).

Le traitement par HIFU a été envisagé au titre d'alternative curative en cours d'investigation clinique.

Des recommandations de l'Association canadienne d'urologie relatives à l'utilisation du traitement par HIFU ont été publiées en août 2010. Ces recommandations ont été élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature et de la consultation d'un groupe d'experts. Seules les conclusions de ces recommandations (résumé) étaient disponibles lors de la rédaction de ce rapport.

Aucune recommandation pour la pratique clinique n'a retenu formellement le traitement par HIFU comme une option thérapeutique en dehors d'un cadre strict de recherche clinique, avec au minimum l'inscription de chaque patient traité dans un registre d'inclusions (NICE, 2008) (13).

Les niveaux de preuve rapportés d'efficacité et de sécurité étaient faibles. Un rapport bénéfice-risque n'a été formulé dans aucune recommandation.

Une étude coût-efficacité a été réalisée par le NICE (2008) (13) à partir de données de la littérature. Les conclusions relatives à une analyse coût-utilité du traitement de première intention du cancer localisé de la prostate (prostatectomie radicale ou autre option curative, *versus* attente vigilante) ont été rapportées précédemment (page 31). Dans l'hypothèse (analyse de seuil) d'une propension à payer 1 QALY (*Quality Adjusted Life Year*) supplémentaire égale à 30 000 £ sur une période de 20 années, un traitement par HIFU serait efficient si un gain d'efficacité associé au traitement était démontré supérieur ou égal à 0,20 QALY (soit un gain d'environ 3 mois en parfaite santé), par rapport au traitement palliatif différé. Ce qui pourrait traduire une demande forte d'un traitement curatif associée à une *tolérance* forte en regard des contreparties du traitement (grilles d'analyse et conclusions des RPC en *Annexes VIII et XIII*).

Revue systématique

Les revues systématiques, publiées entre 2003 et 2008, ont répertorié exclusivement des séries de cas, hétérogènes sur de nombreux aspects relatifs respectivement à la sélection des patients inclus, aux interventions associées (traitement hormonal et/ou geste urologique précédant l'intervention, nombre de sessions de traitement par HIFU systématiques dans les séries les plus anciennes ou jugées nécessaires ultérieurement), aux critères de jugement utilisés et aux durées de suivi. Les résultats issus des deux types de matériels disponibles (Ablatherm® et Sonablate®) ont été rapportés. Le chevauchement des séries était parfois signalé par les auteurs des

études, mais la visibilité des observations relatives aux patients rapportés à plusieurs reprises était non explicite. Le nombre de cas de patients traités était ainsi peu clair.

Le recul médian maximum enregistré dans les revues systématique était de 6 ans. Les données de survie globale, spécifique ou intermédiaires (sans métastase ou sans recours à un autre traitement), n'ont pas été rapportées. Les critères de survie sans récurrence biochimique ou histologique correspondaient à des termes et à des définitions hétérogènes. La survie sans récurrence biochimique ou histologique à 5 ans était estimée entre 60 % et 70 %.

Les effets secondaires, rapportés, correspondaient à des définitions variables ou imprécises recueillis à des intervalles souvent non précisés. Les incidences des événements étaient très dispersées : incontinence : 5 % à 30 %, les formes plus invalidantes correspondant à des grades 2 ou 3 variaient entre 0 % et 14 % ; l'impuissance était fréquente au décours du traitement : 30 % à 70 %.

Les complications périopératoires systémiques n'ont pas été répertoriées.

Les incidences des complications périopératoires urinaires étaient : rétention urinaire par sténose de l'urètre ou du col vésical : entre 4 % et 27 %, peut-être réduites (pas de comparaison directe) par l'utilisation de RTUP précédant le traitement par HIFU : 6 à 15 % (*versus* 1 % à 31 % sans RTUP préalable) ; les fistules recto-prostatiques rapportées dans les premières séries étaient « diluées » avec les nouveaux cas traités sans cette complication, les incidences récentes étaient inférieures à 1 %.

Ces revues ont conclu à un niveau de preuve insuffisant d'efficacité du traitement par HIFU, et à la nécessité d'un recul et d'une recherche clinique comparative supplémentaires.

(Tableaux des revues, cf. *infra* : *Tableau 10*).

Séries de cas publiées (juin 2010)

Toutes les séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010, d'ordre thérapeutique dans cette indication (la question posée était relative à l'efficacité et aux complications associées au traitement par HIFU), ont été répertoriées et analysées.

Trente-cinq études ont été publiées (la moitié avec moins de 100 observations), correspondant à un total de 4 898 observations de traitement par HIFU en première intention curative. Un chevauchement important est noté entre les études dans le temps (patients suivis et rapportés à plusieurs reprises successives) et dans le regroupement des séries (études « multicentriques »). (Ces travaux ont été publiés dans des revues de spécialité, voire de sous-spécialités ; facteurs d'impact des revues JCR⁵ entre 0,5 et 4, et revues non indexées.)

Ces 35 études correspondaient à 17 séries d'observations publiées par 14 équipes européennes, japonaises, ou nord-américaines), et regroupant 2 169 patients traités en première intention curative. Ces 17 séries rapportaient un traitement par les dispositifs respectifs Ablatherm® (10 séries de cas) et Sonablate® (7 séries de cas) correspondant à différentes générations de dispositifs. Huit publications ont signalé clairement une promotion de l'étude par le fabricant du dispositif de traitement par HIFU concerné. Les conclusions des auteurs étaient favorables (bénéfice et tolérance

⁵ Journal *Citation Report*. Facteur d'impact 2008 : Citations de la revue/articles publiés par la revue sur 2 ans.

cliniques) au traitement dans 32 études (91 %) ; un biais de publication est possible (le détail de ces études figure en *Annexe XIV*).

La qualité des études (séries de cas : descriptions de cas sélectionnés sans comparaison d'alternatives), publiées, est hétérogène.

Le recul le plus important avec le plus grand effectif de cas était disponible avec les versions commerciales de première génération (Ablatherm Maxis® – jusqu'en 2005 – et Sonablate 500® – jusqu'en 2002). Les cas rapportés étaient le plus souvent des cas non consécutifs ; la sélection des patients traités était peu explicite sur les circonstances du choix du traitement, l'état général sous-jacent, les comorbidités, et les options thérapeutiques possibles. Le recueil de données était souvent prospectif dans les séries originales. Mais les taux des patients perdus de vue n'ont pas été rapportés dans 80 % des publications. Les traitements associés étaient fréquents et peu détaillés : dans 30 à 40 % des cas, les patients avaient bénéficié d'un traitement hormonal précédant le traitement par HIFU (néo-adjuvant) ; la RTUP pré-HIFU était plus fréquente dans les séries récentes européennes (systématique dans les observations françaises depuis 2000). Les patients, traités avant 2000, ont été traités systématiquement par 2 sessions de HIFU (une session par lobe prostatique). Dans 10 à 20 % des cas, une seconde session de traitement par HIFU était jugée nécessaire dans les séries les plus récentes (suivi du taux de PSA et biopsie prostatique). La procédure était constamment réalisée sous rachianesthésie accompagnée d'une sédation, ou sous anesthésie générale (il n'est pas possible de préciser les proportions respectives des modalités d'anesthésie).

Les critères de jugement d'efficacité du traitement étaient le plus souvent intermédiaires (biopsie de contrôle, récurrence biochimique). Ils correspondaient à des définitions différentes (seuils ou cinétique du taux de PSA – critères de l'ASTRO 1997 ou 2005 avec ou sans biopsie positive, avec ou sans recours à un autre traitement) correspondant à des échéances variables (de 6 mois à 7 ans). Les effets secondaires correspondaient également à des définitions hétérogènes. Les complications systémiques étaient rapportées explicitement dans 7/34 (20 %) études uniquement.

Le recul médian maximum était de 6,4 ans. L'âge médian des patients était de 70 ans. Dans 98 % des cas, l'indication était une tumeur localisée T1-T2 ; 90 % des patients avaient un score de Gleason = < 7 ; dans 97 % des séries de cas, la tendance centrale (moyenne ou médiane) du taux de PSA au moment du diagnostic était inférieure ou égale à 15 ng.mL⁻¹.

Les taux de survie globale ou spécifique étaient estimés dans les séries d'observation les plus récentes, avec le recul le plus important et les effectifs disponibles les plus grands. Les taux de survie globale et spécifique à 5 ans étaient respectivement de 90 % (IC95 [84 % ; 94 %]), et de 100 % (IC95 [97 % ; 100 %]). Au terme de 8 ans, le taux de survie spécifique était estimé à 98 % (IC95 [82 % ; 99 %]) ; (N.B. : les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés en fonction des effectifs à risque observés avant le terme correspondant).

Le taux de survie sans progression tumorale ou récurrence biochimique à 5 ans étaient compris entre 66 % et 77 % selon la définition adoptée. En fonction du risque initial faible, intermédiaire ou élevé, la survie sans récurrence était respectivement de l'ordre de 80 à 85 %, 60 à 65 %, 45 à 50 %. Avec un suivi médian de 6 ans, aucun autre traitement n'était requis chez 85 % des patients (IC95 [73 % ; 93 %]).

Les effets secondaires invalidants à long terme (au-delà de 3 mois) étaient l'incontinence et l'impuissance. L'incontinence était fréquente, dans 10 % à 15 % des cas ; les grades 2 ou 3 correspondaient à 4 à 6 % des observations. L'impuissance après traitement par HIFU était très fréquente, de l'ordre de 50 % à 60 % des cas chez des patients préalablement indemnes. Les désordres rectaux intestinaux ne sont pas

rapportés en dehors des conséquences (parfois chirurgicales) d'une fistule recto-urétrale (1 à 2 %).

Les répercussions sur la qualité de vie ont été rapportées dans 2 séries, sans impact significatif relevé. Une enquête par questionnaires, relatifs à la qualité de vie avant et 6, 12 et 24 mois après traitement par HIFU (Sonablate®), a inclus 326 patients au Japon (âge moyen 68 [SD 7] ans) / 558 patients traités [58 %] entre 1999 et 2007) (82). Cette étude était relative à une série publiée précédemment par la même équipe (cf. *Annexe XIV*). Deux patients sur 3 ont bénéficié d'un traitement hormonal néo-adjuvant. Les conséquences sur la qualité de vie sont modestes au-delà de 6 mois après le traitement par HIFU chez les patients qui ont répondu aux questionnaires. L'impuissance semble plus fréquente en cas de traitement hormonal néo-adjuvant.

Aucune complication systémique grave imputable au traitement par HIFU n'était rapportée dans les séries. Un seul décès d'origine cardiovasculaire a été enregistré 3 mois après le traitement (sans lien démontré avec le traitement par HIFU).

Les complications périopératoires étaient dominées par la rétention vésicale (dans 10 % à 20 % des cas) et l'infection urinaire ou urogénitale (sans définition précise, fébrile ou non) dans 2 % à 10 % des cas. La durée du sondage vésical (par sonde ou cathéter suspubien) était très variable, avec une tendance centrale (moyenne ou médiane) de l'ordre de 1 à 2 semaines. Un geste de désobstruction urinaire complémentaire (RTUP, dilatation urétrale, nécrosectomie, cathéter suspubien) a été rapporté dans 2 % à 10 % des cas (sténose du col vésical ou de l'urètre prostatique). La réalisation d'une RTUP préalable semblait influencer l'incidence des rétentions urinaires postopératoires et la nécessité d'un sondage vésical.

Une fistule recto-urétrale a été rapportée dans 1 % à 2 % de l'ensemble des cas publiés. Le traitement proposé était alors une dérivation urinaire simple, ou une double dérivation urinaire, ou digestive, suivie éventuellement d'une chirurgie de reconstruction.

Les complications décrites semblaient plus fréquentes et plus sévères dans les observations les plus anciennes.

Les principaux résultats ne semblaient pas associés au dispositif utilisé (Ablatherm® ou Sonablate®), unique dans chaque série de cas. Les auteurs ont signalé une différence chronologique possible en fonction de la génération (imagerie intégrée) du matériel utilisé (réduction des effets secondaires à long terme et des complications périopératoires).

Le degré de preuve de l'efficacité clinique issu de ces publications (séries de cas) est faible.

Les complications périopératoires rapportées sont locorégionales ; les incidences de ces complications sont comprises entre 1 % et 10 % (degré de preuve intermédiaire).

(Tableaux de synthèse des séries de cas, cf. *infra* : *Tableau 12*).

Registre d'inclusions et séries non publiées (en juin 2010)

Les données les plus récentes, et avec le recul le plus grand, proviennent du registre d'inclusions Ablatherm® (AFU-@registry). Ces résultats sont peu différents des résultats publiés au moment de la rédaction de ce rapport. Certaines de ces observations (non précisées) ont fait l'objet des séries publiées antérieurement et citées précédemment, ce qui modifie probablement peu le nombre de patients traités publiés (cf. *Annexe XIV*). La première série de cas issue de ce registre (803 observations relatives à l'efficacité carcinologique uniquement) a été publiée en juillet 2010 (77).

Huit cent trois observations provenant de 6 centres français entre 1993 et 2007, sélectionnées parmi 1 457 observations au décours d'un traitement par HIFU en première intention (suivi supérieur à 3 mois, données complètes, pas d'autre traitement curatif, pas de traitement hormonal), ont été analysées. Soixante-douze pour-cent des patients ont été traités par l'équipe de Lyon. Trente-quatre pour-cent ont été inclus après 2005 (dispositif Imagerie Intégrée®). Les données étaient relatives à des patients d'âge moyen 71 ans, avec un cancer localisé de la prostate T1-2, à risque faible (40 %) ou intermédiaire (46 %), sans traitement adjuvant. Trente-cinq pour-cent des patients ont été traités par 2 sessions ou plus de HIFU (avec une « contamination » par les observations les plus anciennes, au cours desquelles une deuxième session thérapeutique était systématique – une par lobe prostatique ; 15 % des patients traités après 2005 recevaient une seconde session de traitement par HIFU). La médiane du suivi était de 32 mois. Soixante-dix-huit pour-cent des biopsies de contrôle étaient négatives. Cinquante-deux pour-cent des patients avaient un taux de PSA nadir = < 0.3 (ng.mL-1). Au cours du suivi (médian 32 mois -moyenne : 42 SD 33 mois), 23 % ont nécessité un autre traitement (échec clinique).

Le taux de survie globale à 8 ans était estimé à 89 % (IC95 [83 % ; 93 %]). Le taux de survie spécifique à 8 ans était estimé à 99 % (IC95 [95 % ; 99 %]). Le taux de survie sans métastase à 8 ans était estimé à 97 % (IC95 [93 % ; 99 %]). Les taux de survie sans récurrence biochimique (nadir + 2) à 5 ans étaient estimés respectivement à 83 % pour les formes à risque faible, 72 % pour les formes intermédiaires, et 68 % pour les formes à risque élevé. Le taux de survie sans traitement adjuvant à 5 ans était de 84 % pour les formes à faible risque, 68 % pour les formes intermédiaires et 52 % pour les formes à risque élevé. Si on utilise un critère combiné (récurrence biochimique ou autre traitement), les taux respectifs de survie à 5 ans étaient de 72 %, 56 % et 47 % selon le risque.

L'incidence d'une fistule recto-urétrale, événement indésirable le plus critique associé au traitement par HIFU enregistré (matériorivigilance) auprès de l'AFSSAPS, est signalé par le fabricant EDAP-TMS de l'ordre de 0,5 % depuis 2003. D'après les données disponibles les plus récentes du registre – non publiées – (cf. *Tableau 14* : 607 patients traités par Ablatherm Imagerie Intégrée®, mai 2010), ce taux est de 0,8 % (IC95 [0,3 % ; 2 %]). L'incidence de cet événement est significativement plus grande lorsque deux sessions de traitement sont jugées nécessaires (RR = 9, IC95 [1,5 ; 52]). La rétention urinaire et sténose urétrale ou du col vésical postopératoires sont de l'ordre de 6 %. Les infections urogénitales sont de l'ordre de 2,5 % (IC95 [1,5 % ; 4 %]).

À plus long terme, les effets secondaires rapportés dans le registre (*données non publiées à ce jour du traitement par HIFU) sont l'incontinence (grades 2 et 3 : 6 %, IC95 [4 % ; 8 %]) ; les données relatives à l'altération de la fonction sexuelle sont incomplètes.

Les résultats des patients traités à Lyon (recueil prospectif) avec le dispositif Imagerie intégrée® ont l'avantage de mieux illustrer l'efficacité et les complications associées à la technologie actuelle (depuis 2005), utilisée par des opérateurs familiers de cette technique, et dans la population cible selon les critères carcinologiques définis par l'AFU (T1-2, PSA < 15, Gleason Score < 8).

Dans cette série, 297 patients (âge moyen : 71 ans) ont ainsi été traités entre 2005 et 2009 par HIFU, sans traitement adjuvant. Cinquante pour-cent était à risque faible, 50 % était à risque intermédiaire. Trente pour-cent avaient bénéficié d'un traitement hormonal néo-adjuvant. Le suivi moyen était de 27 mois. Cinquante-quatre patients (19 %) ont été traités par 2 sessions de HIFU. Soixante-cinq pour-cent des patients avaient un PSA nadir = < 0,3 ng.mL-1. Quarante-sept patients (16 %, IC95 [12 % ; 20 %]) ont nécessité une autre modalité thérapeutique (radiothérapie ou hormonothérapie) au décours du traitement par HIFU (échec clinique). La survie, sans

récidive biochimique (définie par le PSA nadir + 2) à 3 ans, était de 87 % (IC95 [78 % ; 93 %]). La survie sans traitement adjuvant à 3 ans était de 80 % (IC95 [70 % ; 87 %]). La survie à 3 ans avec le critère combiné (récidive biochimique ou nécessité d'un autre traitement) était de l'ordre de 75 % (IC95 [62 % ; 77 %]).

Les complications précoces du traitement par HIFU étaient : fistule recto-urétrale : 2 (0,6 %) : ces 2 patients ont été traités chirurgicalement (interposition du muscle *gracilis*) ; sténose de l'urètre : 5 (1,6 %), sténose du col vésical : 6 (2 %), sténose du méat : 4 (1,3 %) ; rétention aiguë par obstruction par des débris nécrotiques : 5,7 % ; infection urogénitale fébrile : 1,3 %. Deux patients (0,6 %) avaient des douleurs périnéales prolongées, traités par antalgiques. Vingt pour-cent des patients étaient incontinents, mais seulement 4 % avaient une incontinence invalidante au quotidien (grade 2 et 3). Une impuissance de novo était constatée chez 80 % des patients sollicités par questionnaire après HIFU. La qualité de vie estimée par questionnaire QLC-30 semblait peu modifiée (cf. tableaux de résultats et points de repères pour les comparaisons, cf. *infra* : Tableaux 14 et 15, et Annexe XVI).

En marge de la question posée de l'efficacité du traitement par HIFU en première intention :

Pasticier *et al.* (83) ont rapporté le devenir de patients en échec du traitement par HIFU, traités en seconde intention curative de rattrapage par radiothérapie externe, associée ou non à un traitement hormonal. Cinquante-cinq nouveaux cas ont été observés (effectif total de 100 cas) et cette série (recueil rétrospectif) plus importante a été soumise récemment pour publication (Rivière – non publié – 2010). Les données suivantes sont relatives à cette série de 100 patients.

L'âge moyen des patients était de 67 ans, avec initialement un cancer localisé T1-T2 dans 93 % des cas et un score de Gleason = < 7 dans 91 % des cas. Le nombre moyen de sessions de traitement par HIFU était proche de 2 par patient (1.8). La deuxième session était effectuée en moyenne 10 mois après la première session. La récidive biochimique était confirmée par biopsie, et le bilan d'extension comprenait une imagerie par résonance magnétique pelvienne, un scanner thoraco-abdominal et une scintigraphie osseuse. Un traitement par radiothérapie externe conformationnelle de rattrapage a été administré avec une dose totale de 72 Gy.

Le temps de suivi médian était de 32 mois sans patient perdu de vue. Un taux de survie sans récidive biochimique à 4 ans de 75 % a été observé (effectif à risque = 31) (IC95 [58 % ; 87 %]).

Les effets secondaires à long terme étaient relevés : incontinence (grade 1 à 3) : 32 % à 1 an, et impuissance : 82 %. Un décès postopératoire d'une cystectomie d'hémostase était rapporté au décours du traitement par radiothérapie. Aucune fistule recto-urétrale n'était signalée.

Les auteurs concluent à la réalisation possible d'un traitement de rattrapage post-HIFU. Le pronostic semble plus favorable que le pronostic associé à la séquence inverse (radiothérapie en première intention et traitement de rattrapage par HIFU ; cf. *infra*).

Le degré de preuve de cette conclusion (autrement dit : le traitement par HIFU n'est pas une impasse thérapeutique) associé à cette série de cas est faible. *Cette série de cas a été exclue des résultats rassemblés dans les tableaux de synthèse de l'analyse documentaire ciblée (tableaux et Annexes XIV et XV).*

En l'absence d'étude comparative, permettant de quantifier l'efficacité du traitement du cancer localisé de la prostate par rapport à une solution d'attente vigilante ou une alternative curative de référence, la preuve de l'efficacité du traitement par HIFU en première intention curative sur la survie est faible.

Le recul disponible dans les séries de cas publiées utile en particulier pour les critères de survie spécifique ou sans métastase est insuffisant par rapport aux standards d'évaluation de l'efficacité d'un traitement du cancer localisé de la prostate recommandés par la FNLCC et l'AFU en 2001 (temps de suivi minimum de 15 ans pour estimer la survie spécifique, et survie à 10 ans sans métastase).

Aucune comparaison directe avec une alternative de référence sur la survie sans progression tumorale ou sans récurrence biochimique (critère intermédiaire de jugement) n'est disponible à ce jour.

Aucune comparaison directe prospective ou rétrospective n'est disponible pour apprécier la tolérance au traitement curatif par rapport aux alternatives de référence, radiothérapie ou chirurgie. L'incontinence invalidante est de l'ordre de 4 % à 6 %, à comparer avec les incidences observées après radiothérapie. L'impuissance au décours du traitement est habituelle de l'ordre de 50 %. Les conséquences sur la qualité de la vie sont mal connues.

Les complications spécifiques, périopératoires systémiques, sont peu documentées. Dans ces cas sélectionnés elles semblent rares. Une hospitalisation – courte – et une anesthésie (générale ou périmédullaire) sont indispensables. La mortalité périopératoire semble exceptionnelle.

Les complications locorégionales périopératoires du traitement par HIFU (rétention vésicale, infection urogénitale, fistule recto-urétrale) sont comprises entre 1 % et 10 %. Ces complications relèvent d'un traitement spécifique médical ou éventuellement chirurgical.

Au total, la preuve du bénéfice clinique est faible. Les contreparties du traitement ne sont ni exceptionnelles, ni négligeables (degré de preuve intermédiaire).

I.2 Traitement de rattrapage après récurrence locale postradiothérapie externe

Le *patient cible* souffre d'une récurrence locale d'un cancer localisé de la prostate traité initialement en intention curative par radiothérapie externe. Ce cancer localisé était initialement accessible à un traitement chirurgical.

Effacité du traitement par HIFU

Les critères de jugement retenus sont :

- Survies globale et spécifique (cancer de la prostate) ;
- Survies sans métastase ou sans recours à un autre traitement ;
- Survie sans progression tumorale locale ou récurrence biochimique ;
- Incidences des complications invalidant la qualité de vie à long terme :
 - o incontinence,
 - o impuissance,
 - o troubles digestifs recto-intestinaux.

Sécurité du traitement par HIFU (complications périopératoires)

- Incidences des complications systémiques (décès, événement grave périopératoire) ;
- Incidences des complications locorégionales :
 - o rétention vésicale,
 - o infection urinaire (ou urogénitale),
 - o fistule recto-urétrale.

Rapports d'agence d'évaluation technologique

Aucun rapport d'évaluation technologique ne recommande, à ce jour, la prise en charge du traitement par HIFU dans cette indication de rattrapage en dehors d'un protocole de recherche clinique, ou au minimum de l'inscription de chaque patient traité dans un registre d'inclusions (NICE).

Le Centre fédéral d'expertise belge constatait l'absence de données probantes de qualité suffisante relative au traitement par HIFU (69). En l'absence d'alternative thérapeutique ayant démontré son efficacité dans cette indication, le remboursement a été autorisé au cas par cas.

Les niveaux de preuve rapportés d'efficacité et de sécurité étaient faibles.

En juillet 2010, le rapport publié en ligne (en langue allemande), fondé sur une revue systématique de la littérature, par l'Institut autrichien Ludwig-Bolzmänn (70) a constaté le faible niveau de preuve relatif à l'efficacité et à la sécurité du traitement par HIFU. Cette agence n'a pas recommandé l'utilisation du traitement par HIFU dans cette indication (tableau des rapports et notes informatives d'agence d'évaluation technologique en *Annexes XII et XXI*).

Recommandations pour la pratique clinique

Seul le NICE (2008) envisageait le traitement par HIFU dans cette indication de rattrapage après récurrence locale postradiothérapie externe (13). Des essais cliniques comparatifs ont été encouragés dans cette indication.

Les niveaux de preuve d'efficacité et de sécurité n'ont pas été rapportés dans cette indication.

Un rapport bénéfice-risque n'a pas été pas formalisé (grilles d'analyse et conclusions des RPC en *Annexe XIII*).

Revue systématique

Deux revues systématiques récentes sont disponibles dans cette indication (21,63). Elles ont identifié chacune 3 séries de cas (une seule série de plus de 100 observations) (84).

Les caractéristiques des patients et des indications étaient peu documentées. Le recul médian maximum, enregistré dans ces revues systématiques, était de 18 mois.

La survie sans récurrence à 3 ans était estimée à 53 %, lorsque le risque tumoral avant traitement par radiothérapie initiale était faible, 42 % lorsque le risque était intermédiaire, 25 % lorsque le risque initial tumoral était élevé.

Les effets secondaires à long terme du traitement par HIFU étaient signalés fréquents et sévères dans cette indication : incontinence 10 % à 50 %, grades 2 et 3 : 30 % ; l'impuissance est quasi-constante.

Aucune complication périopératoire systémique n'était rapportée.

La rétention vésicale est fréquente (sténose de l'urètre ou du col vésical) : 10 % à 20 % des cas ; une fistule recto-urétrale était diagnostiquée dans 3 % à 7 % des cas.

Ces revues ont constaté un recul insuffisant, et ont conclu à la nécessité d'une définition commune précise de récurrence dans ce contexte postradiothérapie avant de comparer les alternatives éventuelles entre elles.

(Tableau des revues, cf. *infra* : Tableau 11).

Séries de cas publiées

Toutes les séries de cas publiées entre 1999 et 2010, d'ordre thérapeutique dans cette indication (la question posée était relative à l'efficacité et aux complications associées au traitement par HIFU), ont été répertoriées et analysées.

Cinq études ont été publiées (dont une seule avec plus de 100 cas), correspondant à un total de 387 observations de traitement par HIFU en seconde intention curative de rattrapage. Un chevauchement est noté entre 3 études dans le temps (patients suivis et rapportés à plusieurs reprises successives) et dans le regroupement de 2 séries (étude de 2 centres). (Deux études ont signalé la promotion de l'étude par le fabricant du dispositif de traitement par HIFU.) Les conclusions des auteurs étaient favorables au traitement dans toutes les études. Ces travaux ont été publiés dans des revues de spécialité ; facteurs d'impact des revues JCR entre 2,7 et 4, et revue non indexée. Le détail de ces études est rapporté en *Annexe XV*.

Ces 5 études correspondaient donc à 3 séries de cas publiées par 3 équipes européennes (norvégienne, anglaise, française), avec 2 dispositifs de traitement Sonablate® et Ablatherm® de générations différentes. Les cas publiés étaient non consécutifs. Le recueil de données était prospectif ou rétrospectif. Cinquante pour-cent des patients bénéficiaient d'un traitement hormonal au moment du traitement, interrompu ou non au décours du traitement. Les taux de patients perdus de vue n'ont pas été rapportés.

Le suivi médian maximum était de 3,2 ans. L'âge moyen des patients était de 68 ans. Dans 52 % des cas, le risque tumoral, avant radiothérapie externe en intention curative, était élevé. Au moment de la récurrence, le score de Gleason était supérieur à 7 dans près de la moitié des cas.

Une session de traitement par HIFU était pratiquée dans 84 % des cas, précédée d'une incision cervicoprostatique bilatérale, sous anesthésie générale ou périmédullaire.

Les taux de survie globale ou spécifique à 5 ans étaient estimés respectivement à 84 % (IC95 [74 % ; 94 %]) et 90 % (IC95 [80 % ; 96 %]).

Les taux de survie sans progression tumorale ou récurrence biochimique à 3 et 5 ans étaient estimés respectivement à 50 % (IC95 [36 % ; 63 %]) et 44 % (IC95 [30 % ; 59 %]). Le risque tumoral initial précédant la radiothérapie était associé à la survie sans récurrence à 3 ans : le taux de survie à 3 ans était de 53 % lorsque le risque tumoral était faible, 42 % lorsque le risque tumoral était intermédiaire, 25 % lorsque ce risque était élevé.

L'incontinence était observée dans 40 à 50 % des cas ; cette incontinence était sévère (correspondant à un grade 2 ou 3 dans 30 % des cas). L'impuissance était habituelle, le plus souvent préexistante au traitement de rattrapage.

Aucune complication systémique sévère n'a été rapportée. Un épisode de thrombose veineuse profonde au décours du traitement a été signalé.

Les complications périopératoires locorégionales étaient fréquentes : rétention vésicale entre 20 et 40 % des cas. La tendance centrale (moyenne ou médiane) de la durée du sondage vésical était comprise entre 1 et 2 semaines. L'incidence d'une infection urogénitale était comprise entre 2 % et 15 %. Une fistule recto-urétrale était observée entre 3 % et 5 % des cas. La durée de l'hospitalisation n'a pas été rapportée.

Le dispositif Ablatherm® a été le plus souvent utilisé dans cette indication. Les auteurs ont signalé une réduction des complications, associées au traitement avec la dernière génération de matériel et l'utilisation de réglages spécifiques à ce contexte particulier.

Le degré de preuve de l'efficacité clinique issu de ces publications (séries de cas) est faible.

Les complications périopératoires sont locorégionales ; les incidences de ces complications sont comprises entre 3 et 30 % (degré de preuve intermédiaire).

(Tableaux de synthèse des séries de cas, cf. *infra* : *Tableau 12*)

Registre d'inclusions et séries non publiées (juin 2010) :

L'équipe de Lyon a enregistré de manière prospective une série d'observations non consécutives faisant l'objet en partie des données publiées rapportées précédemment.

Ce registre a inclus 290 patients (167 observations ont été publiées), traités dans ce contexte particulier de rattrapage postradiothérapie externe à l'hôpital Édouard-Herriot à Lyon entre 1995 et 2009 ; 234 patients (81 %) ont bénéficié de paramètres de réglage spécifiques des ultrasons thérapeutiques.

Les résultats étaient, sans surprise, peu différents des séries publiées. Cinquante pour-cent des patients de cet échantillon avaient un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire avant radiothérapie externe. Le traitement de rattrapage par HIFU pour récurrence locale était pratiqué chez ces patients, en moyenne 60 mois après la radiothérapie. Le suivi médian était de 40 mois après traitement par HIFU.

La survie spécifique à 7 ans était de 86 % (IC95 [80 % ; 91 %]) ; la survie sans métastase à 7 ans était de 79 % (IC95 [70 % ; 86 %]) ; à 5 ans, ces valeurs étaient respectivement 90 % (IC95 [84 % ; 94 %]) pour la survie spécifique, et 87 % (IC95 [80 % ; 91 %]) pour la survie sans métastase.

La survie sans progression biochimique à 3 ans de l'échantillon était comprise entre 40 % et 50 % ; la survie sans progression biochimique à 5 ans était estimée à 27 % (IC95 [20 % ; 36 %]). Le risque initial avant radiothérapie semble influencer le succès

thérapeutique, sans démonstration statistique d'une différence à ce terme, compte tenu des petits effectifs disponibles.

Les complications du traitement de rattrapage par HIFU dans la série lyonnaise étaient fréquentes : incontinence grade 2 et 3 : 23 % (19 % *versus* 39 % avec ou sans paramètres spécifiques de réglage) ; un sphincter urinaire artificiel a été implanté dans 8 % des cas (5 % *versus* 20 % avec ou sans des paramètres spécifiques de réglage des ultrasons).

Une rétention urinaire était observée dans 16 % des cas, avec une sténose urétrale dans 14 % des cas (complication particulièrement difficile à traiter dans ce contexte). L'incidence d'une fistule recto-urétrale 2 à 10 semaines après le traitement par HIFU était de 2 % (0,4 % *versus* 9 % respectivement avec ou sans paramètres spécifiques de réglage). Par ailleurs, une ostéite pubienne était diagnostiquée chez 8 patients (3 %). Les complications postopératoires sont sévères dans ce contexte ; 3 % des patients ont nécessité une intervention chirurgicale (dérivation urinaire ou double dérivation urinaire ou digestive).

L'utilisation de paramètres spécifiques de réglage des ultrasons (cf. § *Description du traitement, scénarios thérapeutiques*) était susceptible de diminuer l'incidence des complications observées, mais il s'agit de comparaisons « historiques ».

Le recul nécessaire pour observer un effet sur la survie s'accompagne d'une évolution du matériel, dans le sens d'une réduction des complications associées au traitement ; le cumul des patients dans la même série a pour conséquence une contamination possible des résultats globaux en termes de sécurité du traitement (tableaux de résultats et points de repères pour les comparaisons, cf. *infra* : *Tableau 15* et *Annexe XVI*).

En l'absence d'étude comparative permettant de quantifier l'efficacité du traitement, par rapport au seul traitement palliatif ou à la chirurgie alternative de référence en rattrapage après récurrence locale postradiothérapie externe, la preuve de l'efficacité du traitement par HIFU en intention curative sur la survie est faible.

Les séries de cas publiées sont peu nombreuses, et le recul nécessaire pour estimer avec précision la survie globale, spécifique ou sans métastase est insuffisant.

Aucune comparaison directe avec la prostatectomie radicale de sauvetage, prospective ou rétrospective, sur la survie sans progression tumorale ou sans récurrence biochimique (critère intermédiaire de jugement) n'est disponible à ce jour.

Aucune comparaison directe, prospective ou rétrospective, n'est disponible pour apprécier la tolérance au traitement curatif par rapport à la prostatectomie radicale de sauvetage, alternative de référence dans ce contexte. L'incontinence invalidante est de l'ordre de 30 %, à comparer avec l'incidence observée après chirurgie. L'impuissance est quasi constante et préexistante dans ce contexte. Les conséquences du traitement de rattrapage par HIFU sur la qualité de la vie sont inconnues.

Les complications spécifiques périopératoires systémiques sont peu documentées dans des cas sélectionnés. Aucun décès n'a été rapporté.

Les complications locorégionales du traitement par HIFU (rétention vésicale, infection urogénitale, fistule recto-urétrale) sont comprises entre 3 % et 30 %, et plus sévères dans ce contexte.

Au total, la preuve du bénéfice clinique est faible. Les contreparties du traitement par HIFU dans ce contexte sont fréquentes et invalidantes (degré de preuve intermédiaire).

Synthèse des revues systématiques publiées entre 2003 et 2010 des séries de cas relatives au traitement curatif par HIFU en première et seconde intention de rattrapage d'un cancer localisé de la prostate.

Tableau 10. Traitement par HIFU en première intention curative.

Référence	Question	Patients et suivi	Résultats clés	Niveau de preuve
Wilt <i>et al.</i> , 2008 (35)				
Cancer localisé de la prostate, alternatives (traitement par HIFU) Revue systématique de données de la littérature (anglais, 1990 – 2007) : source documentaire : Medline : pas d'essai comparatif, 12 articles : 5 séries	Efficacité clinique et effets secondaires du traitement par HIFU	NR ; suivi le plus souvent < 2 ans	Efficacité : BFSR (intervalle variable) : 66 % à 87 % Complications : Incontinence : 1 % – 19 % ; sténose de l'urètre ou du col vésical : 4 % – 27 % ; impuissance : 2 % – 53 %	<i>Faible</i>
Rebillard <i>et al.</i> , 2008 (85)				
Cancer localisé de la prostate, traitement par HIFU Revue systématique de données de la littérature (anglais, français jusqu'en juillet 2007) : sources documentaires : Medline, Embase, abstracts des congrès EAU, AUA, 2005 – 2007 : séries d'observations > = 50 patients, première intention : 30 articles et abstracts ; pas d'essai comparatif : Ablatherm : 25 articles, Sonablate : 5 articles : séries de cas	Efficacité clinique et effets secondaires du traitement par HIFU	M-70, ADK-T1-T2, N0M0, Score de Gleason = < 7, PSA = < 28 ng.mL-1, volume prostate = < 40 mL ; [traitements associés : +/- RTUP, NADT (8 % à 62 %)] ; suivi moyen ou médian maximum : 6 ans	Efficacité : biopsies – (3 à 6 mois) : 64 % – 93 % ; PSA nadir = < 0,5 ng.mL-1 : 55 % – 84 % ; DFSR-5 (définitions et seuils différents) : 60 % – 70 % Complications : incontinence : 6 % à 28 % (grades 2 et 3 : 0 % – 14 %) ; si RTUP : 7 % – 9 % (grades 2 et 3 : 0 – 2 %) ; infection urinaire : 11 % à 38 % ; sténose de l'urètre ou du col vésical : 1 % – 31 %, si RTUP : 6 % – 15 % ; RTUP après HIFU : 2 % – 33 %, si RTUP avant : 8 % ; impuissance : 31 % à 77 % ; fistule recto-urétrale : 0 – 3 %	<i>Faible</i>
Aus 2006 (86)				
Cancer localisé de la prostate, cryothérapie et traitement par HIFU Revue systématique de données de la littérature (anglais, français jusqu'en février 2006) : source documentaire : Medline : 6 séries (originales) d'observations, première intention ; pas d'essai comparatif : Ablatherm : 5 séries de cas ; Sonablate : 1 série de cas	Efficacité clinique et effets secondaires du traitement par HIFU	NR ; suivi moyen ou médian maximum : 2 ans	Efficacité : définitions de la récurrence biochimique (PSA) et seuils différents : BFSR-5 : 60 % à 70 % Complications : incontinence : 5 % – 10 % (+RTUP) ; infection urinaire : 5 % – 13 % ; sténose de l'urètre ou du col vésical : 9 % – 12 % (+RTUP) ; impuissance : 55 % – 70 % ; fistule recto-urétrale : 0 – 0,7	<i>Faible</i>

Tableau 10 (fin). Traitement par HIFU en première intention curative.

Référence	Question	Patients et suivi	Résultats clés	Niveau de preuve
<p><u>Hummel <i>et al.</i>, 2003 (87)</u></p> <p>Cancer localisé de la prostate, alternatives (traitement par HIFU)</p> <p>Revue systématique de données de la littérature (anglais, 1992 – février 2002) : sources documentaires : Medline, Embase : 8 études, 4 séries d'observations, première intention ; pas d'essai comparatif</p> <p>Ablatherm : 4 séries de cas</p>	<p>Efficacité clinique et effets secondaires du traitement par HIFU</p>	<p>ADK-T1-T2, et T3, N0M0, Score de Gleason 4 - 8, PSA = < 25 ng.mL-1 ; volume prostate = < 40 mL ; suivi moyen ou médian maximum : 2 ans</p>	<p>Efficacité : définitions de la récurrence biochimique (PSA) et seuils différents : BFSR-2 (suivis médians 17 à 24 mois) : 40 % à 83 %</p> <p>Complications : incontinence : 5 % – 15 % (+RTUP : 5 %) ; infection urinaire : 5 % – 15 % ; sténose de l'urètre ou du col vésical : 9 % – 12 % (+RTUP) ; impuissance : 55 % – 77 % ; fistule recto-urétrale : 0 – 4 %</p>	<p><i>Faible</i></p>

NR : Non rapporté ; M-70 : Homme de 70 ans (âge moyen) ; RTUP : Résection transurétrale de prostate ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique, histologique ou recours à un autre traitement ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; NADT : Hormonothérapie néo-adjuvante ; le niveau de preuve correspond au niveau de preuve global (séries de cas, critères de jugement d'efficacité intermédiaires, estimations peu précises (étendues)) ; les complications relatives au traitement sont associées à un niveau de preuve « intermédiaire » (co-interventions et traitements associés, définitions et estimations peu précises).

Deux revues systématiques supplémentaires récentes, relatives à un rapport d'évaluation technologique (74), et des recommandations pour la pratique (75,76) ont été publiées pendant la rédaction de ce rapport. Ces revues concluent toutes les deux au faible degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement par HIFU (cf. *Annexe XXI*).

Tableau 11. Traitement par HIFU en deuxième intention curative postradiothérapie externe.

Référence	Question	Patients et suivi	Résultats clés	Niveau de preuve
Kimura <i>et al.</i> , 2010 (21)				
Récidive de cancer localisé de la prostate après radiothérapie externe, alternatives (traitement par HIFU) Revue systématique de données de la littérature (1982-2008) Source documentaire : Medline, recherche et sélection (langue anglaise) : 3 séries d'observations (1 série > 100 patients)	Efficacité clinique et effets secondaires du traitement par HIFU	NR ; suivi moyen ou médian maximum : 18,1 mois ; [+ ADT : 18 % à 58 %]	Efficacité : BFSR-3 : 53 % (risque initial faible), 42 % (risque initial intermédiaire), 25 % (risque initial élevé) Complications : incontinence 10 % à 49 % (grades 2 et 3 : 31 %) ; obstruction / rétention vésicale : 20 % ; sténose urètre ou col vésical : 17 % – 20 % ; fistule recto-urétrale : 3 % à 7 % ; impuissance : 66 % – 100 %	<i>Faible</i>
Boukaram et Hannoun-Levi, 2010 (63)				
Récidive de cancer localisé de la prostate après radiothérapie externe, alternatives (traitement par HIFU) Revue de données de la littérature (jusqu'en 2009) Source documentaire : Medline, sélection (langue anglaise et française) : 3 séries d'observations (1 série > 100 patients)	Efficacité clinique et effets secondaires du traitement par HIFU	NR	Efficacité : BFSR-5 : 17 à 57 % Complications : incontinence : 10 % à 50 % ; sténose de l'urètre ou du col vésical : 10 % à 20 %	<i>Faible</i>

NR : Non rapporté ; BFSR-(ans) : Survie sans récidive biochimique ; ADT : Hormonothérapie ; le niveau de preuve correspond au niveau de preuve global (séries de cas hétérogènes, critères de jugement d'efficacité intermédiaires, estimations peu précises) ; les complications relatives au traitement sont associées à un niveau de preuve « intermédiaire » (cointerventions et traitements associés, estimations peu précises).

Synthèse (analyse et résultats) des séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 du traitement curatif par HIFU en première intention et seconde intention de rattrapage d'un cancer localisé de la prostate.

Tableau 12. Traitement par HIFU en première intention curative (cf. *Annexe XIV*).

Critère de jugement	Nombre d'études (séries de cas) : nombre de séries et matériel utilisé	Type d'étude clinique	Validité des études	Cohérence des résultats	Applicabilité des conclusions	Patients (matériel, n) ; durée de suivi	Résultats clés, IC95 (effectifs disponibles), ou tendances (compilées)	Niveau de preuve	Impact du critère
Survie (globale ou spécifique) ; à défaut : survie sans récurrence (biochimique + / - histologique), ou sans autre traitement spécifique	35 études (4 982 observations, dont 4 898 observations en première intention) ; 17 séries de cas : (Ablatherm : 10 séries, Sonablate : 7 séries)	Séries d'observations (recueils prospectifs ou rétrospectifs)	<i>Faible</i> : Cas non consécutifs, effectifs le plus souvent restreints (7/17 séries, n > 100) ; taux de perdus de vue souvent non rapportés, chevauchement des séries ; traitements différents : sessions HIFU (si non systématique >= 2 : 10 à 20 %) ; traitements associés (N-ADT : 30 % à 40 % ; + / - RTUP) ; suivi souvent limité, critères de jugement hétérogènes arbitraires (seuils, suivi), en particulier, définitions de récurrence biochimique et indication d'une autre session HIFU ; biais de publication possible (promotion)	Critères, seuils et définitions différents (critères intermédiaires), étendues des résultats. Conclusions généralement favorables au traitement par HIFU : 31/34	Différentes générations de dispositifs et de modalités de traitement ; cointerventions variables ; recul < 10 ans	2 169 patients (Ablatherm : 1 084 ; Sonablate : 1 085) ; âge médian : 70 ans, T1-T2 : 98 %, Score de Gleason = < 7 : 90 %, PSA médian = < 15 ng.mL-1 : 97 % ; suivi moyen ou médian maximum : 6,4 ans	Survie globale à 5 ans : 90 % (IC95 [84 % ; 94 %]) ; Survie spécifique à 8 ans : 98 % (IC95 [82 % ; 99 %]) ; à 5 ans : 100 % IC95 ([97 % ; 100 %]), BFSR-5 : 77 % (IC95 [70 % ; 83 %]), DFSR-5 : 66 % (IC95 [60 % ; 72 %]), DFSR-7 : 59 % (IC95 [39 % ; 77 %]) ; pas d'autre traitement : (suivi médian 6 ans) : 85 % (IC95 [73 % ; 93 %])		Impact majeur
Complications périopératoires				Événements majeurs (décès, événement systémique grave) périopératoires non quantifiés (<i>a priori</i> faible) ; incidence des épisodes de rétention urinaire, infection urogénitale, et fistule recto-urétrale			Pas de complication systémique grave rapportée ; rétention urinaire : 10 % à 20 % ; (sondage vésical, médiane : 2 à 7 jours), sténose du col vésical ou urètre : 3 % à 20 % ; infection urogénitale : 2 % à 10 % ; fistule recto-urétrale : 1 % à 2 %	<i>Faible</i>	Impact important à court terme (hospitalisation, traitement, gêne fonctionnelle)
Complications à long terme				Événements rapportés : incontinence, impuissance ; (troubles rectaux et intestinaux non rapportés le plus souvent) ; impact sur la qualité de vie non rapporté le plus souvent			Incontinence : 10 % à 15 % (grades 2 et 3 : 4 % à 6 %) ; Impuissance : 50 % à 60 % (impact sur la qualité de vie mal apprécié)		Impact important sur la qualité de vie

CaP : Cancer de la prostate ; N-ADT : Traitement hormonal (néo-adjuvant) ; RTUP : Résection transurétrale de prostate ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence tumorale (biochimique ou histologique) ou recours à un autre traitement ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; IC95 : Intervalle de confiance à 95 %. Le niveau de preuve globale fondé sur des séries de cas avec les limites soulignées est faible ; les complications relatives au traitement sont associées à un niveau de preuve « intermédiaire » : séries de cas, dispositifs différents, cointerventions associées, estimations peu précises.

Tableau 13. Traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe (cf. *Annexe XV*).

Critère de jugement	Nombre d'études (observations) : nombre de séries et matériel utilisé	Type d'étude clinique	Validité des études	Cohérence des résultats	Applicabilité des conclusions	Patients (matériel : n) ; durée de suivi	Résultats clés, IC95 (effectifs disponibles), ou tendances (compilées)	Niveau de preuve	Impact du critère
Survie (globale ou spécifique) ; à défaut : survie sans récurrence (biochimique + / -histologique)	5 études (387 observations) : 3 séries de cas : (Ablatherm : 2 série, Sonablate : 1 série) (6 études [84 observations : 66 patients] « traitement en première intention » [cf.] ont inclus des patients traités en deuxième intention)	Séries d'observations (recueils prospectifs ou rétrospectifs)	<i>Faible</i> : Cas non consécutifs ; effectifs le plus souvent restreints et patients hétérogènes ; taux de patients perdus de vue non rapportés ; traitements associés (ADT > 50 %) ; suivi limité ; critères de jugement intermédiaires et hétérogènes	Peu de séries, variabilité des résultats ; patients et critères de jugements différents et étendues des valeurs ; conclusions favorables au traitement : 4/4		244 patients (Ablatherm : 213 ; Sonablate : 31) ; âge moyen : 68 ans, pré-REXT : T1-T3, risque élevé : 52 % ; pré-HIFU : Score de Gleason > 7 : 54 % ; diagnostic de récurrence (ASTRO) : 84 % suivi moyen ou médian maximum : 3,2 ans	Survie globale à 5 ans : 84 % (IC95 [74 % ; 94 %]) ; Survie spécifique à 5 ans : 90 % (IC95 [80 % ; 96 %]) ; DFSR-3 à 5 ans : 50 % (IC95 [36 % ; 63 %]), à 44 % (IC95 [30 % ; 59 %]) ; (DFSR-3 en fonction du risque initial : faible : 53 %, intermédiaire : 42 %, élevé : 25 %) Pas de complication systémique grave rapportée ; rétention urinaire : 20 % à 40 % ; (sondage vésical, médiane : 6 jours) ; infection urogénitale : 2 % à 15 % ; fistule recto-urétrale : 3 % à 5 %	<i>Faible</i>	Impact majeur
Complications périopératoires				Événements majeurs (décès, événement systémique grave) périopératoires non quantifiés (<i>a priori</i> faible) ; incidence des épisodes de rétention, infection urogénitales, fistules	Différentes générations de dispositifs ; réglages différents ; co-interventions variables ; recul < 10 ans				Impact important à court terme (hospitalisation, traitement, gêne fonctionnelle)
Complications à long terme				Événements rapportés : incontinence ; troubles rectaux et intestinaux non rapportés (incidence fistules) ; impact sur la qualité de vie non rapporté			Incontinence : 40 % à 50 % (grades 2 et 3 : 31 %)		Impact important sur la qualité de vie

CaP : Cancer de la prostate ; REXT : Radiothérapie externe ; ADT : Traitement hormonal adjuvant ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence tumorale (biochimique ou histologique) ou recours à un autre traitement ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique. Le niveau de preuve fondé sur des séries de cas avec les limites soulignées est très faible. Les complications fréquentes relatives au traitement sont associées à un niveau de preuve « intermédiaire » : séries de cas, hétérogènes, dispositifs et réglages différents, co-interventions et traitements associés, estimations et définitions imprécises. La présentation des résultats de l'analyse de la littérature (séries de cas) est issue de la méthode GRADE (2,3) (cf. *Annexe II*).

I.3 Traitement par HIFU et alternatives de prise en charge : mise en perspective

En l'absence d'étude comparative, les résultats des données disponibles pour les différentes options sont rassemblés dans les tableaux de synthèse suivants (cf. *Tableaux 14 et 15 et Annexe XVI*).

L'objectif est de rapprocher les valeurs correspondant aux critères de jugement retenus avec le plus grand recul possible, avec les données issues de la littérature correspondant aux alternatives de référence.

Ces résultats, extraits de la littérature, proviennent d'études différentes.

La prostatectomie radicale et l'attente vigilante (ou hormonothérapie différée) ont fait l'objet d'un essai randomisé contrôlé conséquent au cours de la prise en charge en première intention d'un cancer localisé de la prostate.

Aucune comparaison directe ou indirecte n'est possible avec le traitement par HIFU.

Les intervalles de confiance à 95 % sont calculés à partir des estimations rapportées, des effectifs disponibles (« à risque » pour la période considérée), ou le cas échéant à partir d'estimations visuelles, lorsque les courbes de survie étaient disponibles. Un chevauchement des intervalles de confiance ne signifie pas l'absence de différence.

En première intention curative, les alternatives thérapeutiques de référence sont : l'attente vigilante (*Watchful Waiting*), la prostatectomie radicale (PR), la radiothérapie externe incluant éventuellement une hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante (ADT), la curiethérapie.

« Comparé » à une solution d'attente vigilante (hormonothérapie différée), le traitement par HIFU en première intention curative, et compte tenu des restrictions précédentes d'interprétation :

- Le recul est insuffisant (< 10 ans) avec le traitement par HIFU. Il existe un chevauchement des estimations des taux de survie spécifique à 5 et 8 ans, des estimations des taux de survie sans traitement hormonal à 5 ans, des taux de survie sans progression tumorale à 5 ans. Une différence est possible (non testée, non démontrée) des estimations des taux de survie spécifique et sans métastase en faveur du traitement par HIFU. Les contreparties semblent plus fréquentes après traitement par HIFU (incontinence, impuissance).

« Comparé » à l'alternative curative de référence la mieux documentée (PR) :

- Le recul est insuffisant avec le traitement par HIFU. La mortalité périopératoire semble plus fréquente au décours du traitement chirurgical (PR). Il existe un chevauchement des estimations des taux de survie spécifique, des taux de survie sans traitement hormonal à 5 ans et sans métastase à 8 ans. Une différence est possible (non testée, non démontrée) sur la survie sans progression tumorale à 5 ans en faveur de la PR. Les contreparties semblent plus fréquentes et sévères après un traitement chirurgical.

« Comparé » à la radiothérapie externe :

- Le recul est insuffisant avec le traitement par HIFU.

Il existe un chevauchement des estimations des taux de survie spécifique, des taux de survie sans traitement hormonal, sans métastase et sans progression tumorale ou récurrence biochimique à 5 ans et à 8 ans.

Il existe un chevauchement des contreparties (incontinence et impuissance) rapportées. Les troubles rectaux et intestinaux semblent plus fréquents après radiothérapie externe.

Les contraintes d'hospitalisation sont différentes.

Les complications périopératoires semblent particulières au traitement par HIFU.

« Comparé » à la curiethérapie :

- Le recul est insuffisant.

Une différence est possible (non démontrée) sur la survie spécifique à 5 ans en faveur du traitement par HIFU. (Hypothèse difficile à démontrer si l'on réserve ces traitements respectifs, aux formes de cancer localisé à risque faible.)

Les contreparties semblent différentes, avec des signes fonctionnels urinaires et digestifs plus fréquents après curiethérapie.

En traitement de rattrapage, après récurrence locale postradiothérapie externe, les alternatives comparées sont : un traitement hormonal seul (abstention curative), la prostatectomie radicale (PR), la curiethérapie, et la cryothérapie.

« Comparé » à une hormonothérapie, le traitement de rattrapage postradiothérapie par HIFU en intention curative, et compte tenu des restrictions précédentes d'interprétation :

Une différence est possible (non démontrée) sur la survie spécifique à 5 ans en faveur du traitement par HIFU.

« Comparé » à l'alternative curative la mieux documentée (PR de sauvetage) :

- Le recul est insuffisant avec le traitement par HIFU.

La mortalité périopératoire semble plus fréquente au décours du traitement chirurgical (PR).

Il existe un chevauchement des estimations des taux de survie spécifique à 5 ans.

Une différence est possible (non démontrée) sur la survie sans progression tumorale à 5 ans en faveur de la chirurgie (PR).

Les contreparties semblent plus fréquentes et sévères après PR.

(Le traitement par HIFU est techniquement plus simple à réaliser.)

« Comparé » aux autres alternatives de sauvetage (curiethérapie, cryothérapie) :

- Le recul est insuffisant pour tous les traitements proposés.
- Les contreparties sont fréquentes et sévères quel que soit le traitement proposé.

À partir de ces observations, les hypothèses suivantes (hypothèses « alternatives » ou H1) générées par ces observations peuvent être formulées pour une recherche clinique comparative relative au traitement d'un cancer localisé de la prostate (cf. Tableaux 16 et 17) :

- Le traitement par HIFU en première intention curative (H1 à tester [bilatérale] : est différent de – [H1 unilatérale : est supérieur à]), l'attente vigilante pour prolonger la survie spécifique à 10 ans – et / ou ralentir la progression métastatique à 8 ans ;

- Le traitement par HIFU en première intention curative (*H1 : est non inférieur*) à la radiothérapie externe⁶ sur la survie et s'accompagne d'une meilleure tolérance clinique ; (la contrepartie étant l'hospitalisation, la réalisation nécessaire d'une anesthésie, et le risque de complications périopératoires) ;
- Le traitement par HIFU en rattrapage d'une récurrence locale postradiothérapie externe (*H1 à tester [bilatérale] : est différent du – [H1 unilatérale : est supérieur au]*), traitement hormonal sur la survie spécifique à 5 ans.

⁶ La preuve du bénéfice de la radiothérapie sur la survie n'est pas établie. Un essai clinique de non-infériorité fondé sur une telle hypothèse est donc discutable. Une étude comparative d'observations est plus facilement réalisable.

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

Tableau 14. Traitement par HIFU en première intention et alternatives thérapeutiques (cf. tableau complet en *Annexe XVI*).

Traitement de première intention Critère de jugement	Attente vigilante (WW)	Prostatectomie radicale	Radiothérapie externe (+ / - ADT)	Curiethérapie	HIFU (+ / - NADT) (publié, juin 2010)	HIFU (NADT-) (registre*)	HIFU (+ / -NADT) (Lyon, non publié)
<i>Bénéfice attendu</i>							
Survie spécifique 8 ans (%)	90 [86 ; 93]	95 [91 ; 97]	{60 ; 99}	{80 ; 90}	98 [82 ; 99]	99 [95 ; 99]	NA
Survie spécifique 5 ans (%)	93 [91 ; 96]	95 [92 ; 97]	95 [92 ; 97]	80 [67 ; 89]	100 [97 ; 100]	100 [98 ; 100]	NA
Survie sans métastase 8 ans (%)	81 [76 ; 85]	89 [84 ; 92]	93 [86 ; 96]	NR	NA	97 [93 ; 99]	NA
Survie sans traitement hormonal 5 ans (%)	70 [65 ; 75]	80 [75 ; 85]	{60 ; 80}	NR	77 [59 ; 89]	72 [66 ; 77]	NA
Survie sans progression tumorale locale 5 ans (%)	73 [68 ; 78]	92 [88 ; 95]	{60 ; 85}	{60 ; 95}	66 [60 ; 72]	75 [69 ; 80]	NA
<i>Contreparties</i>							
Mortalité périopératoire (%)	-	(0,5)	0	0	0	NR	NR
Durée du séjour hospitalier (États-Unis, France : médiane, jours)	-	États-Unis : 5 ; F : 9	1	2	3	NR	NR
Rétention urinaire (%)	NR	(0 ; 10)	0	(2 ; 8)	(10 à 20)	6 [4 ; 8]	5 [3 ; 8]
Infection urogénitale (%)	NR	NR	0	NR	(2 à 10)	2,5 [1,5 ; 4]	1,6 [0,7 ; 4]
Fistule recto urétrale (%)	NR	(0 ; 2)	(0 ; 2)	NR	(1 à 2)	0,8 [0,3 ; 2]	0,6 [0 ; 2]
Incontinence urinaire : tous grades (%)	(4 ; 7)	(15 ; 35)	(12 ; 14)	(12 ; 15)	(10 à 15)	12 [9 ; 14]	20 [16 ; 25]
Incontinence urinaire : grades 2 et 3 (%)	-	(8 ; 15)	(4)	(5)	(4 à 6)	6 [4 ; 8]	4 [2 ; 7]
Autres signes fonctionnels urinaires (Brûlures, dysurie) (%)	NR	(22)	(14)	(18)	NR	0,5 [0,2 ; 1,4]	NR
Impuissance habituelle (%)	(32 ; 40)	(50 ; 80)	(31 ; 80)	(30 ; 80)	(50 à 60)	NR	80 [67 ; 89]
Troubles intestinaux invalidants (Syndrome rectal, diarrhée) (%)	(2 ; 16)	(2 ; 14)	(11 ; 29)	(10)	NR	NR	NR

(N) ADT : Hormonothérapie (néo-adjuvante) ; NR : Non rapporté ; NA : Non disponible ; [les valeurs entre crochets correspondent aux intervalles de confiance à 95 % rapportés ou estimés à partir des effectifs disponibles ou sur les courbes de survie], {les valeurs entre accolades correspondent aux étendues}, (les valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs les plus souvent rapportées).

* : Données d'efficacité uniquement, publiées en juillet 2010 ; certaines observations (non précisées) ont fait l'objet de publications antérieures rapportées avec une durée de suivi moindre.

Tableau 15. Traitement de rattrapage par HIFU et alternatives thérapeutiques (cf. tableau complet en *Annexe XVI*).

Traitement de rattrapage (postradiothérapie externe) ; Critère de jugement	Traitement hormonal seul	Prostatectomie radicale	Curiethérapie	Cryothérapie	HIFU (+ / -ADT) (publié)	HIFU (registre, non publié)	HIFU (+ / -ADT) (Lyon, non publié)
<i>Bénéfice attendu</i>							
Survie spécifique 5 ans (%)	{40 ; 76}	85 [80 ; 90]	(80)	(90)	90 [80 ; 96]	NA	90 [84 ; 94]
Survie sans progression tumorale locale 5 ans (%)	NA	(50 ; 60)	(20 ; 70)	(40 ; 60)	50 [36 ; 63]	NA	27 [20 ; 36] (RF : 45 ; RI : 29 ; RE : 22)
<i>Contreparties</i>							
Mortalité périopératoire (%)	-	(0.2)	0	(0.2)	NR	NA	NR
Rétention urinaire (%)	NR	(22 ; 24)	(17 ; 30)	(17 ; 40)	(20 ; 40)	NA	16 [12 ; 21]
Fistule recto-urétrale (%)	-	{0 ; 15} (3)	{0 ; 15} (2)	{0 ; 11} (3)	(3 ; 5)		2 [1 ; 4] °
Incontinence urinaire : tous grades (%)	(7 ; 76)	(29 ; 70)	24	36	(40 ; 50)	NA	47 [41 ; 52]
Incontinence urinaire : grades 2 et 3 (%)	NR	(35 ; 45)	(4 ; 10)	{17 ; 36}	31 [25 ; 37]		23 [19 ; 28] °
Autres signes fonctionnels urinaires (brûlures, dysurie) (%)	NR	(24)	(17)	(17)	NR	NA	NR
Troubles intestinaux invalidants (syndrome rectal, diarrhée) (%)	NR	(4 ; 8)	(3 ; 10)	(1 ; 5)	NR	NA	0,7 [0,2 ; 2,5]

ADT : Hormonothérapie adjuvante ; NR : Non rapporté ; NA : Non disponible ; [les valeurs entre crochets correspondent aux intervalles de confiance à 95 % rapportés ou estimés à partir des effectifs disponibles ou estimés sur les courbes de survie des séries avec les effectifs les plus grands], {les valeurs entre accolades correspondent aux étendues}, (les valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs les plus souvent rapportées ou à des séries isolées) ; RF : Risque faible ; RI : Risque intermédiaire ; RE : Risque élevé ; l'estimation globale correspond à la moyenne pondérée de ces estimations par les effectifs correspondants pour chaque classe de risque.

° : Ces résultats correspondent aux données globales ; l'utilisation de paramètres de réglage spécifique pourrait diminuer les incidences de ces complications (cf. texte)

NB : L'ensemble de ces valeurs proviennent de *sources différentes* ; les comparaisons possibles entre les alternatives et le traitement par HIFU sont des hypothèses (cf. texte).

Essais en cours

Deux essais comparatifs (correspondant aux 2 dispositifs de traitement par HIFU Ablatherm® et Sonablate®) sont en cours aux États-Unis.

L'objectif de la conduite de ces 2 essais est d'obtenir l'autorisation de la FDA à la mise sur le marché américain. Ces 2 essais, non randomisés, comparent (PSA nadir et récurrence biochimique à 2 ans) le traitement par HIFU respectivement avec la cryothérapie, ou la curiethérapie en traitement de première intention curative d'un cancer localisé de la prostate à risque faible.

Une série prospective de 202 cas est en cours aux États-Unis dans cette indication de rattrapage postradiothérapie externe avec le dispositif Sonablate®. Le critère de jugement est biochimique.

La fin des inclusions de ces 3 études est prévue en décembre 2010 (cf. *Tableau 8*).

Les 2 essais comparatifs sont les premiers à être entrepris pour évaluer l'efficacité du traitement par HIFU.

Cependant, des réserves peuvent être formulées, avant même de connaître le résultat de ces études :

- L'indication du traitement est un cancer localisé à risque faible exclusivement. La question du bénéfice du traitement curatif par rapport à une solution d'attente reste posée. Une différence des contreparties possibles au détriment du traitement curatif est dans ce cas inacceptable.
- Le critère de jugement est un critère intermédiaire à court terme, dont la relation (probable) avec un critère clinique (survie) n'est pas démontrée, en particulier dans cette indication à niveau de risque faible.
- Le traitement comparateur choisi dans les 2 cas est une alternative, dont le bénéfice clinique n'est pas démontré : cryothérapie (l'hypothèse de non-infériorité dans ces conditions est très discutable), ou curiethérapie (dans ce dernier cas, on ne pourra pas conclure à une différence par rapport à une solution d'attente, quel que soit le résultat).
- Enfin, le *design* de l'étude (absence de randomisation) génère des groupes de patients traités différents. Conclure à l'efficacité du traitement (causalité) dans ces conditions n'est pas possible.

<p>Au total, quelle que soit la conclusion de ces travaux, le degré de la preuve de l'efficacité du traitement par HIFU restera faible.</p>

I.4 Conclusion de l'analyse de la littérature

Efficacité clinique du traitement par HIFU

- Aucun argument ne permet de conclure à une réduction de la mortalité *par comparaison* avec une solution d'attente, ou à la non-infériorité sur la survie du traitement par HIFU, *par comparaison* avec une alternative curative de référence.
- Aucun argument ne permet de conclure à la réduction des effets secondaires du traitement curatif *par comparaison* avec une alternative de référence.
- Le recul est insuffisant pour estimer avec précision, chez les patients traités, la survie spécifique, sans métastase ou sans recours à un autre traitement.
- Le critère de survie sans progression tumorale ou récurrence biochimique est un critère intermédiaire correspondant à des définitions variables. Aucun argument ne permet de conclure à une réduction de la progression tumorale par comparaison avec une solution d'attente, ou à la non-infériorité sur la survie sans récurrence biochimique du traitement par HIFU, par comparaison à une alternative curative de référence.

Sécurité du traitement par HIFU

- Une hospitalisation (courte) et une anesthésie générale ou périmédullaire sont indispensables.
- Une complication systémique périopératoire grave semble exceptionnelle.
- Les complications locorégionales ne sont pas exceptionnelles. Elles sont plus fréquentes, et plus sévères (rapport de fréquences de 1 à 3), en situation de rattrapage. Ces complications semblent influencées (réduction des incidences et de la sévérité des conséquences) par le perfectionnement associé au développement de la technologie utilisée (imagerie intégrée, réglages spécifiques de l'indication thérapeutique).

En regard des indications proposées par l'AFU

- Un traitement curatif par HIFU en première intention d'un cancer localisé de la prostate à risque faible ou « intermédiaire – faible » (PSA < 15 ng.mL⁻¹ ; score de Gleason = < [3 + 4]), quel que soit l'âge, est *discutable*, car :
 - o pas de bénéfice démontré par comparaison avec une solution d'attente ;
 - o pas de bénéfice démontré sur la tolérance du traitement par comparaison avec une alternative curative « de référence », radiothérapie externe en particulier ;
 - o contraintes et contreparties non négligeables du traitement (complications périopératoires, et effets secondaires à long terme).
- Un traitement de rattrapage par HIFU, après récurrence locale postradiothérapie externe, s'accompagne de complications postopératoires éventuellement sévères et invalidantes à long terme. Si un bénéfice clinique est pressenti (avec un traitement par HIFU techniquement plus simple que la chirurgie), rien actuellement ne permet de le démontrer.

II. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Le compte-rendu et références de la réunion du groupe de travail, les résultats et illustrations relatifs aux questionnaires figurent en *annexes XVIII* et *XIX* de ce document ; ce compte-rendu a été validé par les participants.

II.1 Conclusions communes formulées par le groupe de travail

Après analyse systématique des questions, les points clés ont été revus pour élaborer les conclusions du groupe de travail. L'objectif était de définir l'avis du groupe d'experts, en incluant la possibilité de désaccord.

Analyse de la littérature

Le groupe de travail s'est prononcé favorablement sur le caractère complet (conforme aux données acquises et sans biais de sélection documentaire) des données recueillies.

Des restrictions étaient relatives à l'expression des résultats de la tolérance du traitement (mise en évidence insuffisante des différentes générations de matériels et réglages possibles), et vis-à-vis de la terminologie utilisée (« complications précoces et tardives » étaient préférées) ; la précision des définitions associées à certaines complications (rétention urinaire) a également été jugée insuffisante par les experts (des précisions ont été apportées dans le texte final du rapport d'évaluation).

Efficacité (survie et tolérance) et utilisation clinique possible

Tableau de synthèse adopté par le groupe (proposé par un praticien radiothérapeute) :

Traitement par HIFU	Efficacité	Tolérance
Première intention curative	?	= (/Alternatives)
Rattrapage post-REXT	+ (/Tt hormonal)	+ (/Prostatectomie radicale)

REXT : Radiothérapie externe ; Tt : Traitement ; ? : Inconnu ; = : Équivalent à ; + : Supérieur à.

Efficacité

En primo traitement, le groupe a constaté que l'on ne pouvait pas conclure sur les données de la littérature. Les experts – urologues opérateurs –, à titre individuel, se sont prononcés sur l'efficacité du traitement. Des points de vue différents se sont exprimés sur la nécessité et la difficulté de la recherche clinique dans ce contexte. Une recherche clinique a été souhaitée par tous les membres. Elle ne devrait pas être un obstacle à l'utilisation de cette technologie dans certaines conditions (définies ci-dessous).

Il en était de même en rattrapage, mais il était rappelé qu'il existe peu d'alternatives thérapeutiques dans ce contexte, et que le bénéfice attendu sur la survie est important.

Sécurité

En première intention curative, les complications périopératoires étaient jugées peu fréquentes et peu sévères, en particulier avec la nouvelle génération de dispositifs de traitement (imagerie intégrée) et les conditions de mise en œuvre de cette technologie (formation des utilisateurs, charte d'utilisation, registre d'inclusions).

En rattrapage, les complications étaient plus fréquentes et plus sévères, mais jugées plus acceptables, compte tenu du bénéfice important attendu sur la survie. Les réglages spécifiques adaptés à la situation (rattrapage postirradiation) associés à

l'expertise du centre opérateur pourraient diminuer l'incidence et la sévérité des complications observées.

Utilisation clinique

- L'utilisation du traitement par HIFU en première intention curative a été proposée pour une catégorie de patients en tenant compte de l'âge, des comorbidités et de la capacité fonctionnelle, et des troubles mictionnels urinaires. Un accord a été obtenu sur l'opportunité du traitement par HIFU pour un *groupe de patients moins accessible à une option curative de référence* (chirurgie ou radiothérapie). Les patients de ce groupe ont un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et sont âgés de plus de 70 ans, éventuellement avec une comorbidité et une altération fonctionnelle modérées (classe de Balducci = < 2), et / ou les signes fonctionnels urinaires (cf. tableau).
- En ce qui concerne l'utilisation du traitement par HIFU en solution de rattrapage, le groupe a retenu l'indication d'un traitement par HIFU proposé à *certain 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, et en l'absence d'extension ganglionnaire ou métastatique (et micrométastatique)*.

Dans cette situation de rattrapage, une expertise du centre opérateur est souhaitée. Les critères retenus par le groupe pour définir un « centre expert » étaient un seuil d'activité – volume minimal* unité de temps-1 (non déterminé par le groupe) –, en plus de l'encadrement habituel de la pratique par une charte d'utilisation associée à la formation, la tenue d'un registre d'inclusions et le suivi étroit de l'activité des centres (audit de pratique clinique).

Recherche clinique

La recherche clinique a été jugée indispensable, mais ne devrait pas être un frein à l'utilisation clinique. La promotion de cette recherche clinique est indispensable, et d'autant plus pertinente pour la collectivité, selon le groupe de travail, qu'il s'agit d'une innovation technologique française.

L'AFU, par ses représentants, a proposé d'encadrer l'utilisation de cette technologie par la réalisation systématique d'audits cliniques. La nécessité de la qualité de la tenue du registre, associée à un contrôle de qualité, a été soulignée.

II.2 Consultation du groupe de travail : conclusions et recommandations

La méthode adoptée pour interroger le groupe de travail a été acceptée par les participants et a permis d'obtenir un avis jugé utile pour l'évaluation.

Les échanges ont influencé les jugements. L'impression globale a été favorable (cf. résultats de la grille d'autoévaluation en *Annexe XIX*).

Évaluation de l'efficacité clinique et de la sécurité du traitement par HIFU :

- Le degré de preuve dans la littérature médicale de *l'efficacité clinique* du traitement par HIFU est faible.
- Les complications périopératoires (*sécurité*) du traitement par HIFU signalées dans la littérature correspondent à la description de patients traités avec un matériel plus ancien, quel que soit le dispositif, qui n'est actuellement (depuis 2005) plus utilisé. La nécessité d'un recul suffisant sur la survie est à l'origine de la « contamination » des séries, donc des incidences et de la sévérité des

complications rapportées. Ces complications seraient (*comparaisons historiques*) moins fréquentes et moins sévères avec l'utilisation de solutions technologiques plus sophistiquées (imagerie intégrée et réglages spécifiques de l'indication)⁷.

- En situation de rattrapage postradiothérapie en particulier, les complications précoces seraient réduites par les volumes d'activité des centres experts (un seuil d'activité n'a pas été défini).

Recommandations des experts relatives à l'utilisation et à la recherche cliniques :

- 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 modérées, et / ou de signes fonctionnels urinaires (un geste urologique est possible)⁸ ;
- En seconde intention de rattrapage postradiothérapie externe, compte tenu du bénéfice attendu sur la survie et en l'absence d'alternative en pratique (la chirurgie de sauvetage est relativement exceptionnelle), le traitement par HIFU est une option proposée dans des centres experts, définis par un seuil d'activité à préciser ;
- La recherche clinique est indispensable, mais ne devrait pas être un frein à l'utilisation clinique dans un cadre défini dans une perspective d'amélioration de la qualité (registre d'inclusions, pilotage, audits cliniques) ;
Quel que soit le mode d'interrogation adopté, les conclusions d'un groupe composé de professionnels et d'un usager ont cependant des limites claires, car :
 - o la composition du groupe, par définition non représentatif (sélection des experts) et d'effectif extrêmement réduit ne permet aucune inférence ;
 - o d'autre part, les liens d'intérêt intellectuels des experts (à l'origine pour certains d'entre eux de la demande d'évaluation) ont été signalés (et acceptés pour la poursuite de ce travail).

⁷ En corollaire, il existe un manque de recul sur la survie associée à cette technologie plus récente (en première intention une attitude curative conservatrice - nerfs érecteurs – plus réalisable avec l'imagerie en temps réel peut être plus souvent prescrite, et les conséquences sur la survie n'ont pas été étudiées.

⁸ Cette description correspond en pratique au patient cible proposé par l'AFU, en référence aux patients traités dans les séries publiées. Les restrictions relatives à l'espérance de vie, liée à l'âge et aux pathologies associées, traduisent l'incertitude relative à la non-infériorité du traitement sur la survie par rapport à une alternative curative de référence.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusions de l'évaluation du traitement par HIFU (réponses aux questions posées dans les indications respectives).

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 comparé 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 secondaires 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.

Traitement par HIFU en première intention curative : GRADE 2-C⁹

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 T1-2 à risque faible ou intermédiaire avec un taux de PSA < 15 ng.mL⁻¹, 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

⁹ 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.

à une comorbidité modérée, ou avec des signes fonctionnels urinaires (un geste urologique est possible), pourraient bénéficier d'un traitement par HIFU. *Cette hypothèse n'est actuellement pas démontrée.*

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 ¹⁰

Le *patient cible* (proposé par le demandeur) souffre d'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 attendu (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 l'hypothèse d'un bénéfice clinique sur la survie dans cette situation n'est actuellement pas démontrée.

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.

¹⁰ GRADE 1-C : Le bénéfice attendu (survie) serait plus grand que les contreparties du traitement ; le degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement est cependant faible (cf. *Annexe classification GRADE*). Cette conclusion intermédiaire tient compte du manque d'alternative dans cette situation particulière.

Une recherche clinique comparative est indispensable.

Certaines difficultés relatives à cette recherche peuvent être estimées (88) (cf. *Tableaux 16 et 17*).

En ce qui concerne l'indication d'un traitement curatif de *première intention* :

- Au moins un essai comparatif de bonne qualité (randomisé) devrait démontrer la supériorité clinique du traitement par ultrasons focalisés par rapport au seul traitement palliatif.
- Au moins un essai clinique, randomisé de non-infériorité par rapport aux solutions alternatives thérapeutiques, devrait démontrer une meilleure tolérance du traitement curatif par ultrasons focalisés du cancer localisé de la prostate par rapport aux solutions alternatives thérapeutiques.

Pour démontrer la supériorité clinique en termes de survie globale à 10 ans d'un nouveau traitement d'un cancer localisé de la prostate entre 70 et 75 ans, *par rapport au traitement palliatif*, selon les hypothèses suivantes : survie globale à 10 ans = 43 % (cf. *Tableau 6*), réduction absolue du risque de mortalité attendue de 5 %, aux risques consentis α (bilatéral) = 0,05 et β = 0,20, l'effectif requis par groupe serait approximativement de 1 600 patients. Cet effectif serait réduit de plus de la moitié (56 %), si l'on retient comme critère de jugement principal la survie *spécifique* à 10 ans (base = 85 %), soit 700 patients par groupe.

Dans un essai de non-infériorité clinique avec un traitement curatif, si l'on admet une borne de non-infériorité de la survie globale à 10 ans (référence : 46 %, cf. *Tableau 6*) de 2,5 % (soit 50 % du bénéfice du traitement curatif chirurgical et correspondant à 70 ans approximativement à une différence d'espérance de vie de 6 mois), aux risques α (unilatéral) = 0,05 et β = 0,20, l'effectif nécessaire serait de 5 000 patients par groupe. Le critère de survie spécifique à 10 ans (90 %) permettrait dans les mêmes conditions de réduire l'effectif à 1 800 patients par groupe.

Ces exigences statistiques, et le recul nécessaire pour observer les événements, expliquent en partie le peu de preuves dans la littérature relative au traitement du cancer localisé de la prostate jusqu' alors.

Dans un essai clinique de non-infériorité avec un traitement curatif et une borne de 5 % de non-infériorité sur la survie sans récurrence tumorale à 5 ans (90 %), selon les mêmes hypothèses et risques consentis (α = 0,05, unilatéral, et β = 0,20), l'effectif requis serait réduit à 450 sujets par groupe. Ce qui est plus accessible, *mais moins probant*. La récurrence tumorale est associée à un critère biochimique (intermédiaire), prédictif d'une récurrence histologique en fonction du seuil choisi. Des définitions de récurrence biochimique plus adaptées au traitement par HIFU ont été précisées récemment (89).

En ce qui concerne l'indication *d'un traitement de rattrapage* après récurrence tumorale locale postradiothérapie.

- Au moins un essai comparatif devrait démontrer une supériorité clinique du traitement par ultrasons focalisés sur la survie par rapport au traitement palliatif seul.

Pour démontrer la supériorité clinique d'un nouveau traitement dans cette indication, par rapport au traitement palliatif, en termes de survie globale à 5 ans, estimée à 43 %, et une réduction absolue de la mortalité attendue de

10 %, aux risques consentis α (bilatéral) = 0,05 et β = 0,20, un effectif de 400 patients par groupe est nécessaire.

Un effectif de 400 patients par groupe permettrait également de démontrer une réduction du risque relatif de mortalité spécifique à 5 ans de l'ordre de 25 %.

En l'absence d'essais contrôlés, difficiles à réaliser, les *études comparatives d'observations* (étude de cohorte prospective, ou étude rétrospective) pourraient permettre de comparer des alternatives thérapeutiques sur des critères d'efficacité clinique (survie, effets secondaires).

Pour cela, le temps et l'assiduité du suivi (cohorte prospective), ou le recul et la qualité des données (étude rétrospective), doivent être suffisants. Il convient de tenir compte des caractéristiques de l'échantillon étudié, des principaux facteurs pronostiques connus (échantillon de taille suffisante), de la taille de(s) l'effet(s) estimé(s) et de(s) la précision(s) souhaitée(s) (hypothèses).

La méthode d'analyse devrait être adaptée à la fréquence de l'événement clinique, dans le contexte d'une utilisation habituelle d'alternatives de soins. Des modèles multivariés (ajustements sur les principaux facteurs pronostiques enregistrés) sont adaptés à l'analyse d'événements relativement fréquents (effets secondaires du traitement). L'utilisation d'un score de propension (relatif à l'alternative choisie) est plus adaptée à l'analyse d'événements rares (décès).

Tableau 16. Exemples de calculs d'effectifs (approximations) en fonction de l'essai, des hypothèses et des risques α et β consentis (cf. texte).

Indication	Type de l'essai clinique	Critère principal de jugement	Taux de base* (%)	Effet attendu (%)	n (par groupe)
1^{re} intention	Supériorité / P	Décès 10 ans	57	RAR = 5	1600
		Décès CaP 10 ans	15	RAR = 5	700
	Non-infériorité / C	Décès 10 ans	54	BNI = 2,5	5000
		Décès CaP 10 ans	10	BNI = 2,5	1800
		Récidive à 5 ans	10	BNI = 5	450
		Récidive à 5 ans	20	BNI = 10	200
Rattrapage	Supériorité / P	Décès 5 ans	57	RAR = 10	400
		Décès CaP 5 ans	40	RRR = 25	

* : Estimations (%) relatives à un homme de 70 ans avec un cancer localisé de la prostate sans autre pathologie (cf. *Tableau 6*) ; RAR (%) : Réduction absolue du risque, RRR (%) : Réduction du risque relatif ; BNI : Borne de non-infériorité (%) ; (on attend une réduction des effets secondaires du traitement curatif) ; CaP : Cancer de la prostate (mortalité spécifique) ; comparateurs : P : Traitement palliatif, C : Traitement curatif.

Tableau 17. Bénéfice attendu d'un nouveau traitement curatif du cancer localisé de la prostate et conditions d'effectifs d'un essai thérapeutique pour le démontrer (synthèse).

Traitement curatif, indication	Volume prévisionnel.an-1 (France)*	Type d'essai	Bénéfice attendu = Δ espérance de vie (ans) (M-70 ans) †	Contreparties invalidantes (%) ‡	Essai : effectif.groupe-1 : n > =
1	5 000 – 10 000		< 3	15 à 30	
		Non-infériorité / C	> = 0.5, et	<i>réduction attendue</i>	1 800
		Supériorité/P	1	-	700
2	400 – 800		< 9	30 à 40	
		Supériorité/P	2	-	400

* : Volume prévisionnel annuel d'activité en France dans les 2 indications (1 : traitement de première intention ; 2 : traitement de rattrapage après radiothérapie externe), tenant compte des estimations et des avis recueillis lors des réunions de cadrage ; † : Différence (Δ) d'espérances de vie relative aux hypothèses testées (cf. texte) ; ‡ : Contreparties observées du traitement de référence (%) ; comparateurs : P : Traitement palliatif, C : Traitement curatif.

Le bénéfice potentiel d'un traitement de première intention est de 3 années d'espérance de vie supplémentaires pour un homme de 70 ans au moment du diagnostic, par rapport au traitement palliatif différé. Le traitement actuel (PR) permet un gain d'espérance de vie d'une année (niveau de preuve faible). Les contreparties des solutions de référence actuelles sont fréquentes et invalidantes (niveau de preuve intermédiaire). Les effectifs nécessaires, pour démontrer un gain de survie ou une réduction des effets secondaires dans des conditions de non-infériorité par rapport à la solution actuelle de référence (PR), sont dans tous les cas importants.

L'utilisation d'un critère intermédiaire de jugement (survie intermédiaire sans récurrence biochimique) permet de réduire les effectifs et le recul nécessaires. Le degré de la preuve est cependant plus faible. Le bénéfice clinique est incertain. (cf. *supra*).

Le bénéfice attendu d'un traitement de rattrapage, après récurrence locale postradiothérapie est important en termes de survie (les estimations sont faites à l'âge de 70 ans). L'incidence plus faible de cette situation clinique rend cependant la démonstration de ce bénéfice difficile.

ANNEXES

I. MÉTHODE GÉNÉRALE D'ÉLABORATION D'UN RAPPORT D'ÉVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTÉ

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en terme de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

Chaque article, quelle qu'en soit la forme, est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

Position argumentée de professionnels de santé

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site Internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail, avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant

la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, etc.) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte-rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail, pour validation.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique. Une synthèse de l'analyse de la littérature, des conclusions et des arguments du groupe de travail est proposée dans ce travail et formalisée à l'aide de la méthode GRADE (cf. tableau ci-dessous).

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumentée des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant, selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. Les compositions respectives du Collège de la HAS et de la CNEDiMTS sont présentes sur le site Internet de la HAS.

En ce qui concerne ce dossier d'évaluation, en application des règles déontologiques applicables à la HAS, M. le Professeur Jean Michel Dubernard, président de la CEAP puis de la CNEDiMTS, et membre du Collège de la HAS n'a pas pris part ni à l'instruction de ce dossier, ni aux délibérations y ayant conduit.

II. GRADATIONS DES CONCLUSIONS SELON LA MÉTHODE GRADE, ÉLABORÉE POUR DES RECOMMANDATIONS* D'APRÈS ATKINS *ET AL.*, 2004 (2) ET GUYATT *ET AL.*, 2006 (3)

Tableau 18. Gradations des conclusions selon la méthode GRADE.

GRADE	Rapport bénéfice-risque (conséquences) Clair = univoque. Pas clair = équivoque.	Argumentaire : Type et qualité de la littérature support du degré de preuve (reproductibilité des résultats)	Implications
1-A	Clair : bénéfice clairement supérieur aux contreparties.	Essais contrôlés randomisés sans défauts méthodologiques majeurs, résultats peu hétérogènes, ou études d'observations accompagnées de résultats avec une amplitude d'effet importante après ajustements sur les principaux facteurs pronostiques.	<i>Conclusion forte</i> applicable sur le plus grand nombre de patients.
1-B	Clair	Essais contrôlés randomisés avec des défauts méthodologiques majeurs ou résultats hétérogènes.	<i>Conclusion forte</i> applicable dans un grand nombre de situations.
1-C	Clair	Études d'observations peu conclusives ou séries de cas.	<i>Conclusion intermédiaire</i> sensible aux résultats d'études à venir de meilleure qualité.
2-A	Pas clair : bénéfice peu important en regard des contreparties.	Essais contrôlés randomisés sans défauts méthodologiques majeurs.	<i>Conclusion intermédiaire</i> sensible aux choix individuels ou de société.
2-B	Pas clair	Essais contrôlés randomisés avec des défauts méthodologiques majeurs ou résultats hétérogènes.	<i>Conclusion faible</i> très sensible aux choix individuels, en concurrence avec d'autres options possibles en fonction du contexte.
2-C	Pas clair. Estimations imprécises.	Études d'observations peu conclusives ou séries de cas.	<i>Conclusion faible</i> très sensible aux choix individuels, en concurrence avec d'autres options possibles en fonction du contexte.

Le chiffre indique, sur la base des faits disponibles, si le bénéfice attendu du traitement dépasse clairement les contreparties escomptées. La lettre indique le degré de preuve associé à ces faits.

* Une quatrième catégorie du degré de la preuve scientifique (D ou degré de preuve très faible relatif à des séries de cas) a été inconstamment rapportée dans les publications (cf. *Références*) ; cette catégorie supplémentaire ne modifie pas la nature des implications possibles.

III. CLASSIFICATION TNM, AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC), 1992

Tableau 19. Classification TNM.

Stade	Définition
T1	Découverte cytologique
T1a	Découverte fortuite, ≤5 % du tissu réséqué (RTUP)
T1b	Découverte fortuite, > 5 % du tissu réséqué (RTUP)
T1c	Découverte à la biopsie
T2	Palpable au toucher rectal, limité à la prostate
T2a	Occupe ≤ 50 % d'un lobe prostatique
T2b	Occupe > 50 % d'un lobe prostatique
T2c	Atteinte des 2 lobes prostatiques
T3	Extension aux tissus périphériques
T3a	Extension extracapsulaire (uni ou bilatérale)
T3b	Envahissement des vésicules séminales
T4	Extension aux organes adjacents
T4a	Envahissement de col cervical et / ou sphincter externe et / ou rectum
T4b	Envahissement du plancher pelvien
N	Extension ganglionnaire
Nx	Non évaluée
N0	Pas d'extension ganglionnaire
N1	Extension ganglionnaire régionale
M	Extension métastatique
Mx	Non évaluée
M0	Pas d'extension métastatique
M1a	Extension ganglionnaire extrarégionale
M1b	Métastase(s) osseuse(s)
M1c	Autre(s) site(s) métastatique(s)

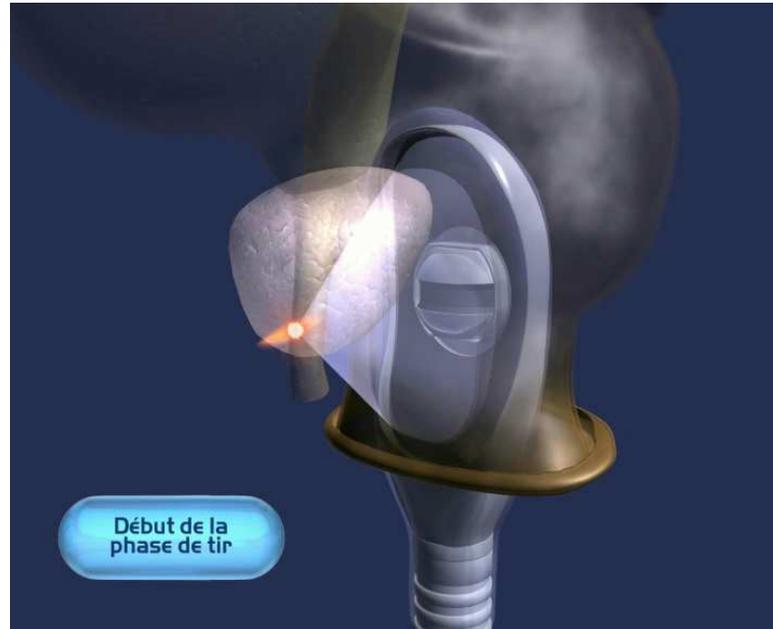
TNM : Tumeur, ganglion, métastase ; RTUP : Résection transurétrale de prostate.

IV. DISPOSITIF DE TRAITEMENT PAR HIFU ABLATHERM®



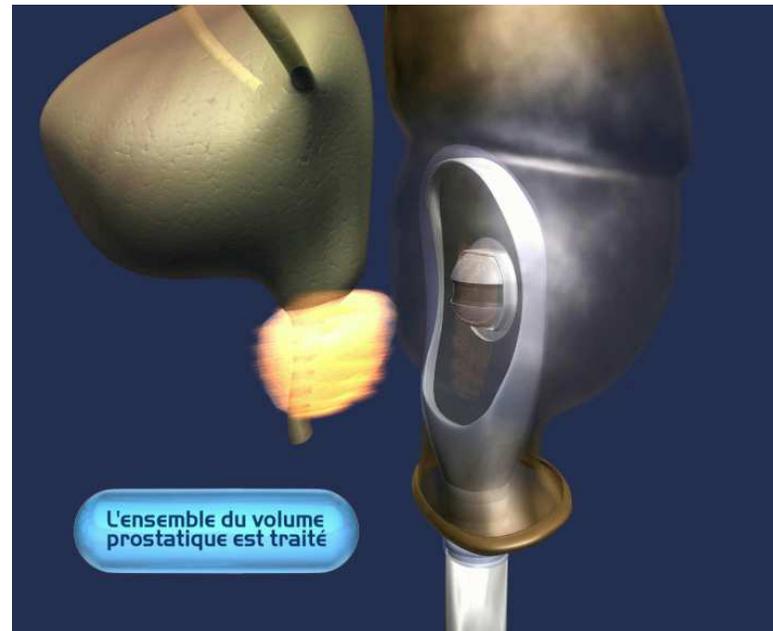
Les deux modules du dispositif : module de traitement à gauche et module de commande à droite (Ablatherm HIFU – Source : EDAP-TMS).

V. PRINCIPE DU TRAITEMENT ENDORECTAL DU CANCER DE LA PROSTATE PAR ULTRASONS FOCALISÉS (1)



La sonde endorectale est composée de 2 parties : un transducteur de thérapie et une sonde d'imagerie échographique (au centre). Le faisceau d'ultrasons est focalisé, appliqué sur une durée brève (« tir » de 4 à 6 secondes). Il provoque par échauffement et cavitation acoustique une lésion tissulaire irréversible (nécrose). (Ablatherm HIFU – Source : EDAP-TMS).

VI. PRINCIPE DU TRAITEMENT ENDORECTAL DU CANCER DE LA PROSTATE PAR ULTRASONS FOCALISÉS (2)



L'ensemble du volume prostatique est traité, par blocs successifs, sous contrôle échographique en temps réel. La durée du traitement radical est d'environ 2 heures. L'objectif du traitement est de détruire les cellules cancéreuses et d'induire une fibrose secondaire totale de la prostate.

Une résection transurétrale de prostate préalable permet au faisceau d'ultrasons de pénétrer la totalité du volume prostatique (< 40 ml) et de réduire le risque de rétention postopératoire prolongée (œdème et débris nécrotiques).

(Ablatherm HIFU – Source : EDAP-TMS).

VII. LISTE DES SITES INTERNET CONSULTÉS

Association Française d'Urologie – AFU ;
Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation – ATIH ;
Adelaide Health Technology Assessment – AHTA ;
Aetna ;
Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – AETMIS ;
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ ;
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR ;
Alberta Medical Association ;
American College of Physicians – ACP ;
American Society of Clinical Oncology – ASCO ;
American Urological Association – AUA ;
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP ;
Blue Cross Blue Shield Association – BCBS – Technology Evaluation Center ;
BMJ Clinical Evidence ;
British Columbia Cancer Agency ;
Bibliothèque interuniversitaire de médecine – BIUM ;
Bibliothèque médicale Lemaniessier ;
California Technology Assessment Forum – CTAF ;
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH ;
Cancer Care Ontario – CCO ;
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef ;
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE ;
Centre for Clinical Effectiveness – CCE ;
Centre for Reviews and Dissemination databases ;
CMA Infobase ;
Cochrane Library ;
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA ;
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT ;
Department of Health ;
EDAP-TMS ;
EMedicine Medscape ;
European Association of Urology – EAU ;
Euroscan ;
Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD ;
Evidence Based Medicine ;
Expertise collective INSERM ;
Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer – FNCLCC ;
Focus Surgery ;
Guideline Advisory Committee – GAC ;
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC ;
Guidelines Finder (National Library for Health) ;
Guidelines International Network – GIN ;
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT ;

Horizon Scanning ;
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES ;
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI ;
Institute for Health Economics Alberta – IHE ;
Institute Health & Life Sciences – INTUTE ;
Institut National du Cancer – INCA ;
Institut National d'Etudes Démographiques – INED ;
International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA ;
Medical Services Advisory Committee – MSAC ;
National Comprehensive Cancer Network – NCCN ;
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA ;
National Guideline Clearinghouse – NGC ;
National Health and Medical Research Council – NHMRC ;
National Health Services – NHS ;
National Horizon Scanning Centre – NHSC ;
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE ;
National Institutes of Health – NIH ;
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA ;
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC ;
Royal College of Radiologists – RCR ;
Santé Canada ;
Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie ;
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN ;
Société Française de Médecine Générale – SFMG ;
State of the art Oncology in Europe ;
Tripdatabase ;
Veterans Affairs Technology Assessment Program ;
Veteran's affairs, Dep. Of Defence Clinical practice guidelines ;
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHT.

VIII. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE (CADRAGE). ANALYSE CRITIQUE SELON LA MÉTHODE D'ANALYSE AGREE (4)

Tableau 20. Analyse critique des recommandations pour la pratique clinique.

		SOR-AFU (27,53)	AUA, 2007 (51)	NICE, 2008 (13)	AHRQ, 2008 (14)	EAU, 2009 (17)
Champs et objectifs	1 objectifs explicites					
	2 question décrite					
	3 population cible décrite					
Participation des groupes concernés	4 professionnels concernés impliqués	oui	oui		oui	indéterminé
	5 préférences des patients exprimées	non		oui	indéterminé	
	6 utilisateurs cibles définis	oui	non			oui
	7 test auprès des utilisateurs cibles	indéterminé			oui	indéterminé
Rigueur d'élaboration	8 méthodes systématiques de recherche					
	9 critères de sélection des études			oui		indéterminé
	10 méthodes de formulation explicite	oui				
	11 conséquences clairement énoncées		oui		oui	
	12 liens recommandations - faits explicites			<i>intermédiaire</i>		oui
	13 relecture externe des recommandations	indéterminé				indéterminé
	14 procédure d'actualisation	oui		oui		oui
Clarté et présentation	15 recommandations précises					
	16 différentes options clairement présentées	oui	oui			
	17 recommandations facilement identifiables			oui	oui	oui
	18 outils d'application	non	non			
Applicabilité	19 barrières organisationnelles discutées				oui	indéterminé
	20 impact économique		non			
	21 critères de suivi et d'impact					
Indépendance éditoriale	22 indépendance éditoriale	oui	indéterminé		oui	indéterminé
	23 conflits d'intérêts documentés	indéterminé	non			
	<i>Appréciation globale (validité des conclusions)</i>	<i>retenu</i>	<i>réserves</i>	<i>retenu</i>	<i>retenu</i>	<i>réserves</i>

Tableau 20 (fin). Analyse critique des recommandations pour la pratique clinique.

Traitement du cancer localisé de la prostate (alternatives de référence)	SOR-AFU 2006 (2001 révisée)	AUA, 2007	NICE, 2008	AHRQ, 2008	EAU, 2009
<u>Questions</u>					
Traitement de première intention					
1 alternatives de référence retenues	attente vigilante, [surveillance active], prostatectomie radicale, radiothérapie externe, curiethérapie				
2 liens alternatives - conséquences, degré de preuve	<i>(intermédiaire : prostatectomie versus attente vigilante, effets secondaires des traitements) à faible</i>				
3 liens conséquences - préférences, gradation des recommandations	S-O-R, recommandations, options		gradation, recommandations, options, analyse de décision coût-utilité	gradation, recommandation, options, aide à la décision	gradation, recommandations, options
4 liens préférences - alternatives, évaluation des pratiques	non		non	revue, enquêtes de pratique	non
5 étude d'impact				non	
Traitement de rattrapage					
1 alternatives de référence évoquées	non traité			non traité	
			prostatectomie radicale, cryothérapie, curiethérapie		attente vigilante, prostatectomie radicale, cryothérapie, curiethérapie
2 liens alternatives - conséquences, degré de preuve			<i>faible</i>		<i>faible</i>
3 liens conséquences - préférences, gradation des recommandations					gradation, options
4 liens préférences - alternatives, évaluation des pratiques			non		non
5 étude d'impact					

Addendum : Les recommandations actualisées pour la pratique de la NCCN (62) ont été publiées en mai 2010. Seul un texte court est disponible, et ne permet pas d'analyse critique. SOR : Standards, Recommandations, Options.

IX. REVUES SYSTÉMATIQUES (CADRAGE) : TRAITEMENT CURATIF DE PREMIÈRE INTENTION D'UN CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE

Tableau 21. Traitement curatif de première intention (revues systématiques).

Référence	Question	Comparaisons d'alternatives	Résultats clés	Niveau de preuve
<u>James, 2006(34)</u>	Cancer localisé de la prostate comparaisons entre les alternatives thérapeutiques Revue systématique de données de la littérature (jusqu'en 2006) Sources documentaires, recherche et sélection explicites : RS, RCT, CT, études d'observations ; conséquences cliniques	Comparaisons entre alternatives : 4 RCT : PR vs WW (2) ; PR vs REXT (1) ; HT immédiate vs WW (1)	PR (vs WW) : réduction de la mortalité spécifique et globale à 10 ans (RAR = 5, RR = 0,74 IC95 [0,6, 0,9]) ; augmentation de l'incidence d'incontinence AAR = 28 % et d'impuissance, AAR = 35 % ; PR (vs REXT) : réduction de la mortalité spécifique RAR = 25 % (IC95 [9 %, 41 %]) ; HT immédiate (vs WW) : réduction de la mortalité spécifique = 16 % (IC95 [5 %, 26 %])	(cf. <i>Tableau GRADE</i>) <i>Annexe XI</i>
		Comparaisons entre des modalités d'alternatives : PR + HT vs PR : 4 RCT ; REXT modalités (conformationnelle) : 4 RCT ; REXT + HT vs REXT : 1, RS, 4 RCT	REXT conformationnelle + HT (vs REXT conformationnelle) : réduction de la mortalité spécifique et globale (recul médian de 4 ans) : 12 % vs 22 % (RRR = 47 % IC95 [1 %, 72 %]) ; 1 RS (3 RCT, REXT + HT vs REXT) : ralentissement de la progression clinique du cancer localisé HR = 0,80 (IC95 [0,62 ; 1,03]), gynécomastie et douleurs mammaires 60 % (vs 4 %).	<i>faible</i>
<u>Wilt et al., 2008 (35)</u>	Cancer localisé de la prostate comparaisons entre les alternatives thérapeutiques Revue systématique de données de la littérature (1990-2007) Sources documentaires, recherche et sélection explicites : RS, RCT, CT, études d'observations ; conséquences cliniques	Comparaisons entre alternatives : 3 RCT : PR vs WW (2) ; PR vs REXT (1)	PR (vs WW) : réduction de la mortalité spécifique et globale à 10 ans (RAR = 5 %, RR = 0,74 IC95 [0,56, 0,99]) ; augmentation de l'incidence d'incontinence AAR = 28 % et d'impuissance, AAR = 35 % ; PR (vs REXT) : réduction de la mortalité spécifique RAR = 25 % (IC95 [9 %, 41 %])	(cf. <i>Tableau GRADE</i>) <i>Annexe XI</i>
		Comparaisons entre des modalités d'alternatives : 14 RCT : PR + HT vs PR : 3 RCT ; REXT modalités : 5 RCT ; REXT + HT vs REXT : 5 RCT ; Curiethérapie (I vs Pd) : 1 RCT ; HT : 2 CT, PR vs REXT : 3 CT	REXT (conformationnelle) + HT (vs REXT conformationnelle) : réduction de la mortalité spécifique et globale (recul médian de 4 ans) : 12 % vs 22 % (RRR = 47 % IC95 [1 % ; 72 %]) ; effets secondaires (études d'observations ; recul à 2 ans) : incontinence : REXT = 12 %, PR = 35 % ; troubles intestinaux (quelques jours par semaine) : REXT = 28 %, PR = 14 % ; impuissance : REXT = 34 %, PR = 26 %	<i>faible</i>
		Alternatives thérapeutiques émergentes : chirurgicales (laparoscopie, robot-assistée) : 1 RCT, 1 RS (21 CT et séries)	PR- laparoscopie (vs ouverte rétropubienne) : durée opératoire plus courte (170 min vs 235 min), pertes sanguines plus faibles (253 ml vs 857 ml) ; robot-assistée vs ouverte rétropubienne classique : durée de séjour hospitalier plus court (1,2 j vs 2,7 j)	<i>faible</i>

RS : Revue systématique ; RCT : Essai contrôlé randomisé ; CT : Essai clinique ; PR : Prostatectomie radicale ; REXT : Radiothérapie externe ; WW : Attente vigilante ; HT : Hormonothérapie ; RAR : Réduction absolue du risque ; AAR : Augmentation absolue du risque ; (R) RR : (Réduction du) risque relatif ; IC95 : Intervalles de confiance à 95 % ; j : Jours ; le niveau de preuve correspond au niveau de preuve global (2).

X. REVUES SYSTÉMATIQUES (CADRAGE) : TRAITEMENT DE RATTRAPAGE POSTRADIOTHÉRAPIE EXTERNE D'UN CANCER LOCALISÉ DE LA PROSTATE

Tableau 22. Traitement de rattrapage postradiothérapie externe (revues systématiques).

Référence	Question	Comparaisons d'alternatives	Résultats clés	Niveau de preuve
<u>Nguyen et al., 2007 (22)</u>				
Récidive de cancer localisé de la prostate après radiothérapie externe ou curiethérapie, solutions thérapeutiques	Description des conséquences des alternatives	PR : 14 séries d'observations (2 séries > = 100 patients)	Mortalité postopératoire (compilée) = 0,2 % ; survie sans récidive biochimique (PSA) à 5 ans (définitions variables) : entre 50 % et 60 % (étendue de 31 % à 83 %) ; la plus grande série (n = 199) récidive PSA > 0,4 ng.mL-1 : 63 % ; effets secondaires (compilés) : incontinence = 41 %, obstruction urinaire = 24 % ; plaie rectale = 4,7 %	<i>faible</i>
		Curiethérapie : 8 séries d'observations	Survie sans récidive biochimique à 5 ans (définitions variables) : étendue de 34 % (série la plus importante, n = 49) à 87 % (critères ASTRO) ; effets secondaires (compilés) : incontinence 6 %, brûlures, obstruction urinaire : 17 %, fistule prostatorectale : 3,4 % ; syndrome rectal : 5,6 %	<i>faible</i>
		Cryothérapie : 8 séries d'observations (2 séries > 100 patients)	Survie sans récidive biochimique à 5 ans (définitions variables) : 40 % (série la plus importante, PSA nadir + 2) à 60 % (étendue de 18 % à 74 %) ; effets secondaires (compilés) : incontinence 36 %, brûlures, obstruction urinaire : 17 %, fistule prostatorectale : 2,6 %	<i>faible</i>
Revue systématique de données de la littérature (1990-2006)				
<u>Kimura et al., 2010 (21)</u>				
Récidive de cancer localisé de la prostate après radiothérapie externe, solutions thérapeutiques	Description des conséquences des alternatives	PR : 8 séries d'observations (3 séries > = 100 patients)	Mortalité spécifique à 10 ans : 70 % – 77 % ; effets secondaires : (séries après 1990) : incontinence : 48 % à 68 % ; plaie rectale : 3 %	<i>faible</i>
		Curiethérapie : 8 séries d'observations	Survie sans récidive biochimique à 5 ans (définitions variables) : étendue de 20 % à 70 % ; effets secondaires (compilés) : incontinence 6 %, brûlures, obstruction urinaire : 17 %, fistule prostatorectale : 3,4 % ; syndrome rectal : 5,6 %	<i>faible</i>
		Cryothérapie : 9 séries d'observations (5 séries > = 100 patients)	Survie sans récidive biochimique à 5 ans (définitions variables) : 34 % à 58 % (série la plus importante, n = 279) ; effets secondaires (compilés) : incontinence 17 % (séries les plus récentes), brûlures, obstruction urinaire : 17 %, fistule prostatorectale < 1 % avec les appareils de 3 ^e génération	<i>faible</i>
Revue systématique de données de la littérature (1982-2008)				
Sources documentaires, recherche et sélection explicites : CT, études et séries d'observations ; conséquences cliniques				

Tableau 22 (fin). Traitement de rattrapage postradiothérapie externe (revues systématiques).

Référence	Question	Comparaisons d'alternatives	Résultats clés	Niveau de preuve
<u>Boukaram et Hannoun-Levi, 2010 (63)</u>				
	Récidive de cancer localisé de la prostate après radiothérapie externe, solutions thérapeutiques	PR : 9 séries d'observations (3 séries > = 100 patients)	Mortalité spécifique à 10 ans : 65 % (PR : 77 % <i>versus</i> 38 % si CP) ; survie sans récurrence biochimique : 63 % ; effets secondaires : incontinence : 48 % ; plaie rectale : 5 % ; sténose urétrovésicale : 22 %	<i>faible</i>
Revue de données de la littérature (jusqu'en 2009)	Description des conséquences des alternatives	Curiethérapie : 11 séries d'observations	Survie sans récurrence biochimique à 5 ans (définitions variables) : étendue de 20 % à 70 % ; effets secondaires (compilés) : incontinence 6 %, brûlures, obstruction urinaire : 17 %, fistule prostaticorectale : 3,4 % ; syndrome rectal : 5,6 %	<i>faible</i>
Source documentaire Medline : CT, séries d'observations		Cryothérapie : 6 séries d'observations (2 séries > 100 patients)	Survie sans récurrence biochimique à 5 ans : 23 % à 58 % ; effets secondaires : incontinence (séries récentes après 2000) : 4 % à 7 % ;	<i>faible</i>

CT : Essai clinique ; PR : Prostatectomie radicale ; CP : Cystoprostatectomie ; ASTRO : Société américaine de radiothérapie oncologique. Le niveau de preuve correspond au niveau de preuve global (très faible) des séries (2).

XI. ÉVALUATION D'UN TRAITEMENT, ANALYSE CRITIQUE DES ESSAIS COMPARATIFS PAR LA MÉTHODE GRADE (2)

Tableau 23. Analyse des essais contrôlés randomisés clés : traitement de première intention du cancer localisé de la prostate (34).

Question : Quelles sont les conséquences cliniques des alternatives thérapeutiques en première intention du cancer localisé de la prostate ?

Conséquences cliniques		Mortalité et effets secondaires						Taille de l'effet (études d'observations)	° de preuve GRADE	Commentaire
Nombre essais (références)	Nombre de patients	Conséquences cliniques	Comparaison	Design de l'étude	Validité	Cohérence externe	Pertinence			
2 [(28-31)]	837	Mortalité	Prostatectomie radicale vs attente vigilante (<i>Watchful Waiting</i>)	4	-1	-1	-1	0	<i>faible</i>	2 études en ouvert, dont une (Iversen) avec des défauts méthodologiques majeurs ; hypothèse SPCG-4 surestime l'amplitude d'effet (manque de puissance de l'étude ; résultats non comparables entre les deux études, pertinence clinique discutable diagnostic clinique (±PSA).
1 (39)	142	Mortalité	Prostatectomie radicale vs radiothérapie externe	4	-2	-1	-1	0	<i>très faible</i>	1 essai, défauts méthodologiques majeurs ; ancien.
1 (47)	285	Mortalité	Hormonothérapie (œstrogènes) immédiats vs chimiothérapie vs attente vigilante	4	-2	-1	-1	0	<i>très faible</i>	1 essai, défauts méthodologiques majeurs, résultats non comparables avec résultats compilés d'une RS (sous-groupes), pertinence clinique faible.
1 (33)	695	Effets secondaires (impuissance, incontinence, qualité de vie)	Prostatectomie radicale vs attente vigilante (<i>Watchful Waiting</i>)	4	-1	0	-1	0	<i>Intermédiaire</i>	1 essai (étude SPCG-4) compare les effets secondaires induits par la chirurgie <i>versus</i> WW et les conséquences sur la qualité de vie ; les résultats sont cohérents avec les incidences rapportés dans les séries.

Méthode GRADE (*Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*)

Un nombre de points est alloué au design de l'étude : essai contrôlé randomisé = 4, étude d'observations = 2, séries de cas = 1.

Des critères définis sont évalués pour chaque étude :

- Validité : validité interne, reproductibilité des résultats ;
- Cohérence externe : résultats comparables dans d'autres essais ou revue(s) systématique(s) peu hétérogène(s) ;
- Pertinence : patient, intervention, conséquence appropriés (les conclusions sont applicables au prochain patient dans un contexte précis) ;
- Taille de l'effet : seulement pour les études d'observations ; la taille de l'effet est exprimée par un risque relatif, une réduction du risque relatif ou un rapport de cotes (Odds ratio).

Une étude peut gagner ou perdre des points (1 ou 2) pour chacun de ces critères (argumentaires dans les commentaires).

Un niveau de preuve est déduit de la somme des points correspondants : 3 ou 4 points correspondent à un niveau de preuve élevé, 2 points à un niveau intermédiaire, 1 point à niveau de preuve faible, 0 à un niveau de preuve très faible.

XII. RAPPORTS ET NOTES D'INFORMATION D'AGENCES D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE RELATIFS AU TRAITEMENT PAR HIFU (2005 À 2010)

Tableau 24. Rapports d'agences d'évaluations technologiques.

		ANAES, 2003 (90)	ANZHSN, 2006 (91)	AETMIS, 2008 (92)	NICE, 2005 et 2008 (81) (13)	KCE, 2008 (69)	BCCA- CUTG, 2008 (93)	Action Cancer Ontario, 2009 (94)
INAHTA-HTA <i>check-list</i>		Rapport d'évaluation	Note d'information (Sonablate)	Note d'information	RPC	Rapport d'évaluation	Note d'information	Note d'information
Introduction	1 contacts (information complémentaire)	oui	oui	oui			non	non
	2 identification des auteurs	oui	oui	oui			oui	oui
	3 déclaration sur les conflits d'intérêts	oui	non	non		oui	non	oui
	4 relecture externe du rapport	non	non	non			non	non
	5 résumé non technique disponible	oui	oui	oui			non	oui
Pourquoi	6 questions et contextes	oui	non	oui			oui	oui
	7 champ de l'évaluation	oui	non	oui	(NICE, 2005)	oui	non	oui
	8 description de la technologie	oui	non	non			non	non
Comment	9 sources d'information détaillées	oui	oui	oui			oui	non
	10 critères sélection des documents	oui	oui	oui		oui	oui	non
	11 méthode d'analyse des documents	non	non	non			non	oui
Quoi	12 présentation claire des conclusions	oui	oui	oui		oui	non	oui
	13 interprétation des conclusions	oui	oui				oui	oui
Discussion	14 discussion des résultats de l'évaluation	oui	oui	oui			oui	oui
	15 implications médico-légales	oui	non	non			non	non
	16 conclusions claires	oui	oui	oui		oui	oui	oui
	17 suggestion pour mesures ultérieures complémentaires	oui	oui	oui			oui	oui
En conclusion	<i>Retenu, réserves ou exclus</i>	<i>retenu</i>	<i>réserves</i>	<i>réserves</i>	<i>(retenu, cf. RPC)</i>	<i>retenu</i>	<i>réserves</i>	<i>réserves</i>

Tableau 24 (fin). Rapports d'agences d'évaluations technologiques.

		ANAES, 2003	ANZHSN, 2006	AETMIS, 2008	NICE, 2005 et 2008	KCE, 2008	BCCA-CUTG, 2008	Action Cancer Ontario, 2009 ¹¹
Type du rapport		Rapport d'évaluation technologique	Note sommaire dédiée à Sonablate	Note sommaire	Méthode d'élaboration et à destination de RPC de la version 2008 (reprise des conclusions 2005)	Rapport d'évaluation technologique	Note sommaire publiée en ligne	Note sommaire publiée en ligne
Questions et conclusions	Indications du traitement évalué	Première intention curative, ADK localisé T1-T2, risque faible ou intermédiaire ; deuxième intention curative de rattrapage postradiothérapie externe	Première intention curative, ADK localisé	Première intention curative, ADK localisé T1-T2, risque faible ou intermédiaire ; deuxième intention curative de rattrapage postradiothérapie externe	Première intention curative, ADK localisé T1-T2, risque faible ou intermédiaire ; deuxième intention curative de rattrapage postradiothérapie externe			
	Efficacité : niveau de preuve	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>
	Sécurité : niveau de preuve	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>	<i>faible</i>
	Avis	acte en phase de recherche clinique	recherche clinique	recherche clinique	recherche clinique, au minimum registre d'inclusions	recherche clinique	recherche clinique (comité d'éthique)	recherche clinique
<i>Prise en charge</i>	-	-	<i>non</i>	<i>2008 : sous conditions</i>	<i>remboursement au cas par cas si rattrapage</i>	<i>non évoqué</i>	<i>non évoqué</i>	

Les niveaux de preuve de l'efficacité clinique sont relatifs à la réduction de la mortalité par rapport aux alternatives de référence (solution d'attente, chirurgie, radiothérapie) et à la réduction des effets secondaires invalidants à long terme (meilleure tolérance au traitement curatif) par rapport aux alternatives de référence (chirurgie, radiothérapie) ; la sécurité est définie par la survenue de complications périopératoires spécifiques du traitement : l'hétérogénéité des situations, les cointerventions et traitements associés, les

¹¹ Action Care Ontario a élaboré en 2010 des recommandations pour la pratique relatives au traitement par HIFU d'un cancer localisé de la prostate (75).

génération successive de dispositifs et les étendues des estimations rapportées (imprécision), sont à l'origine du faible niveau de preuve associé aux données rassemblées dans ces rapports d'évaluation et notes informatives.

Le rapport d'évaluation technologique rédigé par l'Institut Ludwig-Bolzmann (Autriche) a été publié en ligne en juillet 2010. Ce rapport structuré et fondé sur une revue systématique de la littérature a été rédigé en allemand. Il n'a pas été soumis à une analyse critique pour cette évaluation. Ses conclusions, fondées sur une revue systématique de la littérature (faibles niveaux de preuve d'efficacité et de sécurité) (74), ne recommandaient pas actuellement l'utilisation du traitement par HIFU dans le traitement d'un adénocarcinome de la prostate en première intention curative ou en rattrapage postradiothérapie.

XIII. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE. ANALYSE CRITIQUE SELON LA MÉTHODE D'ANALYSE AGREE (4)

Tableau 25. Recommandations pour la pratique clinique.

		SOR-AFU (27,53)	AUA, 2007 (51)	NICE, 2008 (13)	AHRQ, 2008 (14)	EAU, 2009 (17)
Champs et objectifs	1 objectifs explicites					
	2 question décrite			oui		
	3 population cible décrite					
Participation des groupes concernés						
	4 professionnels concernés impliqués	oui	oui		oui	indéterminé
	5 préférences des patients exprimées	non		oui	indéterminé	
	6 utilisateurs cibles définis	oui	non		oui	oui
	7 test auprès des utilisateurs cibles	indéterminé				indéterminé
Rigueur d'élaboration						
	8 méthodes systématiques de recherche					
	9 critères de sélection des études					indéterminé
	10 méthodes de formulation explicite	oui		oui		
	11 conséquences clairement énoncées		oui		oui	
	12 liens recommandations - faits explicites			<i>intermédiaire</i>		oui
	13 relecture externe des recommandations	indéterminé		oui		indéterminé
	14 procédure d'actualisation	oui				oui
Clarté et présentation						
	15 recommandations précises					
	16 différentes options clairement présentées	oui	oui	oui	oui	oui
	17 recommandations facilement identifiables					
	18 outils d'application	non	non			
Applicabilité						
	19 barrières organisationnelles discutées					
	20 impact économique		non		oui	indéterminé
	21 critères de suivi et d'impact					

Tableau 25 (suite). Recommandations pour la pratique clinique.

		SOR-AFU (27,53)	AUA, 2007 (51)	NICE, 2008 (13)	AHRQ, 2008 (14)	EAU, 2009 (17)
Indépendance éditoriale	22 indépendance éditoriale	oui	indéterminé			
	23 conflits d'intérêts documentés	indéterminé	non		oui	indéterminé
<i>Appréciation globale (validité des conclusions)</i>		<i>retenu</i>	<i>réserves</i>	<i>retenu</i>	<i>retenu</i>	<i>réserves</i>
Traitement du cancer localisé de la prostate (alternatives de référence)						
<u>Questions</u>						
Traitement de première intention	1 alternatives de référence retenues	attente vigilante, (surveillance active), prostatectomie radicale, radiothérapie externe, curiethérapie				
	2 liens alternatives - conséquences, degré de preuve	<i>(intermédiaire : prostatectomie versus attente vigilante) à faible</i>				
	3 liens conséquences - préférences, gradation des recommandations	S-O-R, recommandations, options		gradation, recommandations, options, analyse de décision coût-utilité	gradation, recommandations, options, aide à la décision	gradation, recommandations, options
	4 liens préférences - alternatives, évaluation des pratiques		non	non	revue, enquêtes de pratique	non
	5 étude d'impact				non	
Traitement de rattrapage		non traité			non traité	
	1 alternatives de référence évoquées			prostatectomie radicale, cryothérapie, curiethérapie		attente vigilante, prostatectomie radicale, cryothérapie, curiethérapie
	2 liens alternatives - conséquences, degré de preuve			<i>faible</i>		<i>faible</i>
	3 liens conséquences - préférences, gradation des recommandations					gradation, options
	4 liens préférences - alternatives, évaluation des pratiques			non		non
	5 étude d'impact					

Tableau 25 (fin). Recommandations pour la pratique clinique.

Traitement par HIFU	SOR-AFU 2006 (2001 révisée)	AUA, 2007 (51)	NICE, 2008 (13)	AHRQ, 2008 (14)	EAU, 2009 (17)
Traitement de première intention					
revue systématique		non explicite			
efficacité	oui	oui	oui	oui	oui
sécurité					
recommandation	<i>pas d'option</i>	<i>essais cliniques</i>	<i>essais cliniques comparatifs, registre d'inclusion au minimum</i>	<i>pas d'option</i>	<i>recul insuffisant</i>
degré de preuve			-		
Traitement de sauvetage	non traité	non traité	évoqué	non traité	non traité
revue systématique					
efficacité					
sécurité					
recommandation			<i>essais cliniques</i>		<i>pas d'option</i>
degré de preuve			-		

SOR : Standards, Recommandations, Options.

Les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* n'ont pas mentionné le traitement par HIFU (62).

Les recommandations de l'Association canadienne d'urologie relatives à l'utilisation du traitement par HIFU ont été publiées en août 2010 (75) Ces recommandations ont été élaborées à partir d'une revue systématique de la littérature (76) et de la consultation d'un groupe d'experts. Seules les conclusions (résumé) de ces recommandations étaient disponibles lors de la rédaction du rapport. Ces conclusions sont intégrées dans le texte du rapport.

XIV. SÉRIES DE CAS PUBLIÉES ENTRE 1999 ET JUIN 2010 : TRAITEMENT PAR HIFU EN PREMIÈRE INTENTION CURATIVE, DESCRIPTION

Tableau 26. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	Période d'inclusion	Équipe (lieu)	Promotion	Centre(s) n	Indication 1 ou 2 (n)	N (total)	Âge M (SD), ans	Stade tumoral, T (n)	Score de Gleason = < 7, n (%)	PSA M (SD) (ng.mL ⁻¹)	Volume prostate (ml) M (SD)
(95)	Gelet, 1999	1993 – 1997	Lyon EH	EDAP-Technomed	1	1 (48) 2 (2)	50	71 (4,5)	T1 (21)-2 (27)	43 (86)	9,6 (7,4)	37 (19)
(96)	Gelet, 2000	1993 – 1999 (pas clair)	Lyon EH	EDAP-Technomed	1	1 (78), 2 (4)	82	71 (5,7)	T1 (38)-2 (40)	69 (84)	8.1 (4,6)	35 (17)
(97)	Gelet, 2001	1993 – 1999 (pas clair)	Lyon EH	EDAP-Technomed	1	1 (96), 2 (8)	102	71 (6,1)	T1 (47)-2 (47)	= < 6 : 55 (52)	8,4 (4,8)	33 (17)
(98)	Poissonnier, 2003	1993 – 2002 (pas clair)	Lyon EH	NR	1	1 (120)	120	71,2 (5,3)	T1 (61)-2 (59)	= < 6 : 77 (64)	5,7 (2,5)	34 (16)
(99)	Gelet, 2003	1993 – 2002 (pas clair)	Lyon EH	NR	1	1 (167)	167	71,5 (5)	T1 (77)-2 (85)	142 (85)	« 2 groupes » : < 10 (120) : 5,7 (2,5) ; < 30 (167) : 9 (3)	34 (16)
(100)	Gelet, 2003 (Rebillard 2005)	1993 – 2002	Lyon EH	-	1	1 (242)	242	71 (5,4)	T1 (116)-2 (115) : (96 %) ; T3 (4 %)	210 (87)	9,2 (5,7)	32 (16)
(101)	Poissonnier, 2007	1994 – 2003	Lyon EH	NR	1	1 (227)	227	69 (5,8)	T1 (122)-2 (105)	227 (100)	7 (3,4)	24 (10)
(102)	Vallancien, 2004	1999 – 2001	Paris, IM	EDAP, SANOFI	1	1 (30)	30	72 (médiane)	T1-2	6 (médiane)	7 (médiane)	< 45
(103)	Chaussy, 2000	pas clair (1996) = < 1999	Munich	NR	1	1 (65)	65	> 70	T1-2	60 (92)	< 25	< 30
(104)	Chaussy, 2000	1996 – 1999	Munich	NR	1	1(184)	184	72	T1-2	164 (89)	2,2	26

Tableau 26 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	Période d'inclusion	Équipe (lieu)	Promotion	Centre(s) n	Indication 1 ou 2 (n)	N (total)	Âge M(SD), ans	Stade tumoral, T (n)	Score de Gleason = < 7, n (%)	PSA M (SD) (ng.mL ⁻¹)	Volume prostate (ml) M (SD)
(105)	Chaussy, 2003	pas clair = < 2003	Munich	NR	1	1 (271)	271	67 (6)	T1-2	260 (96)	8,3 (3,4)	21 (9)
(106)	Kiel, 2000	1997 – 2002	Regensburg	NR	1	1 (51), 2 (11)	62	67 (7)	T1-3	36 (58)	7,6 (5,2)	21 (8)
(107)	Blana, 2004	1997 – 2002	Regensburg	NR	1	1 (146)	146	67 (6,7)	T1-2	146 (100)	7,6 (3,4)	23 (8)
(108)	Blana, 2006	1997 – 2003	Regensburg	NR	1	1 (223)	223	68,2 (6,8)	T1-3	5,3 (moyenne)	11,3 (10)	23 (11)
(109)	Blana, 2008	1997 – 2001	Regensburg, Munich, Lyon	0	3	1 (140)	140	69,1 (6,6)	T1 (55)-2 (85)	140 (100)	7 (3,5)	26 (11)
(110)	Thuroff, 2003	1995 – 1999	Europe : Lyon, Munich, Regensburg, Paris (IM et Saint-Louis)	NR	6	1 (402) ; [2 (35)]	402	69 (7,1)	T1-2	365 (91) (risque faible ou intermédiaire : 76 %)	10,9 (8,7)	28 (14)
(111)	Misrai, 2008	2001 – 2006	Paris	0	(1 opérateur)	1 (119)	119	68 (7,8)	T1(103)-2 (16)	81 = < 6 (68)	8,2 (PSA > 10 : 22 %)	25 (15)
(112)	Ficcaro, 2006	2003 – 2004	Vérone	0	1	1 (30)	30	73,5 (médiane)	T2-3	5 (17)	18 (médiane)	35 (médiane)
(113)	Maestroni, 2008	2006 – 2007	Parme	NR	1	1 (24) 2(1)	25	71,6	T1-2	23 (92)	9,7	NR
(114)	Koch, 2007	2000 – 2004	Indianapolis	Focus Surgery	1	1 (20)	20	?	T1-2	20 (100)	< 10	NR
(115)	Challacombe, 2009	2005 – 2007	Londres	0	1	1 (31), 2 (12)	43	70,2 (5,5)	T1-T2	19 (1) 12 (2)	1 : 9,2 (6,7) ; 2 : 5,1 (4,3)	1 : 30 (7,6) ; 2 : 21 (6)

Tableau 26 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	Période d'inclusion	Équipe (lieu)	Promotion	Centre(s) n	Indication 1 ou 2 (n)	N (total)	Âge M (SD), ans	Stade tumoral, T (n)	Score de Gleason = < 7, n (%)	PSA M (SD) (ng.mL-1)	Volume prostate (ml) M (SD)
(116)	Ahmed, 2009	2005 – 2007	Londres	Focus Surgery	2	1 (172)	172	64 (8)	T1-2	153 (89) (risque faible ou intermédiaire : 57 %)	10	< 40
(117)	Mearini, 2009	2004 – 2007	Perugia, Turin	NR	2	1 (163)	163	72 (médiane)	T1 (72)-2 (69) ; [T3 : 13,4 %]	151 (91) (risque faible ou intermédiaire : 80 %)	médiane : 7,3, IQR [5,2 – 10]	32 (médiane)
(118)	Ripert, 2010	2004 – 2009	Reims	0	1	1 (55), 2 (10)	65	1 : 72 (4,8)	1 : T1 (31)-2 (17)	55 (100)	7 (médiane)	après RTUP : 18 (6)
(119)	Uchida, 2002	1999 – 2001	Kitasato	NR	1	1 (20)	20	72 (7,4)	T1 (17)-2 (3)	20 (100)	9,6 (4,4)	25 (10)
(120)	Uchida, 2005	pas clair = < 2005	Japon : centres	15	NR	1 (72)	72	72 (médiane)	T1 (40)-2 (32)	64 (89)	8,1 (médiane)	22 (8 ; 53)
(121)	Uchida, 2006	1999 – 2005 (pas clair)	Japon : centres (Tokyo, T)	2	0	1 (63)	63	72 (médiane)	T1 (39)-2 (24)	NR	8,5 (médiane)	29
(122)	Uchida, 2006	1999 – 2005 (pas clair)	Japon : centres (Tokyo, T)	2	NR	1 (181)	181	70 (médiane)	T1 (92)-2 (89)	134 (87)	9,7 (médiane)	22 (7 ; 69)
(123)	Uchida, 2006	1999 – 2005	Japon	Misonix (distributeur)	1	1 (250)	250	68	T1 (133)-2 (117)	9 (moyenne)	< 20	22 si ADT, vs 26
(124)	Sumitomo, 2008	NR	Japon	NR	7	NR	530	NR	NR	NR	< 30	NR

Tableau 26 (fin). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	Période d'inclusion	Équipe (lieu)	Promotion	Centre(s) n	Indication 1 ou 2 (n)	N (total)	Âge M(SD), ans	Stade tumoral, T (n)	Score de Gleason = < 7, n (%)	PSA M (SD) (ng.mL-1)	Volume prostate (ml) M (SD)
(125)	Uchida, 2009	1999 – 2007	Tokyo	NR	1	1 (517)	517	68 (médiane)	T1 (294)-2 (191) (94 %) ; (T3 : 6 %)	450 (87) (risque faible ou intermédiaire : 66 %)	9,2 (médiane)	22 (4 ; 69)
(126)	Muto, 2008	2003 – 2006	Tokyo	0	1	1 (70)	70	72 (médiane)	T1-2	6 (médiane)	4,6 (médiane)	33 (9 ; 63)
(127)	Lee, 2006	2004 – 2005	Seoul	Samsung	1	1 (58)	58	70 (5,7)	T1 (32)-2 (26)	47 (81) (risque faible ou intermédiaire : 67 %)	10,9 (6,4)	37 (16)
(128)	Li, 2009	2004 – 2007	Chine : centres	2	0	2	71	71	T1 (19)-2 (51)	86 %	13,3	29

ID : Référence de l'étude ; EH : Hôpital Édouard-Herriot (Lyon) ; IM : Institut Montsouris (Paris) ; M(SD) : Moyenne (écart-type) ; Indication 1 : Première intention curative ; Indication 2 : Rattrapage ; les séries grisées correspondent aux séries (les plus récentes, les plus importantes par équipe) utilisées pour les calculs d'effectifs de patients traités.

Une série de cas (803 patients, 6 centres ; recul moyen 42 (SD33) mois) (77) rapportée à partir des observations du registre AFU-@registry a été publiée en juillet 2010. Certaines observations parmi les plus anciennes (non précisées) ont fait l'objet de descriptions antérieures rapportées dans les publications citées avec un recul moindre ; 579/803 (72 %) patients étaient traités par l'équipe de Lyon ; 277/803 (34 %) ont été traités avec le dispositif Ablatherm Imagerie Intégrée® (depuis 2005). Si ces derniers cas n'ont pas été publiés auparavant, le nombre de patients traités en première intention curative publiés en 07/2010 (35 études) est de 2 446 patients (dont 1 361 patients traités par Ablatherm®). Les principaux résultats de cette série sont rapportés dans le texte et le *Tableau 14* : Survie spécifique à 8 ans : 99 % [95 % ; 99 %] ; Survie sans métastase à 8 ans : 97 % [93 % ; 99 %] ; Survie sans récurrence biochimique (ASTRO 2005) à 5 ans : risque faible : 83 % ; risque intermédiaire : 72 % ; risque élevé : 68 % ; survie sans traitement de deuxième intention à 7 ans : risque faible : 79 % ; risque intermédiaire 61 % ; risque élevé : 54 %.

Tableau 27. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	HIFU dispositif (marque, génération P : prototype, C : version commerciale)	Sessions HIFU, n patients (%)	Geste urologique associé (procédure) (n)	Hormonothérapie associée (ADT ou NADT), n (%)	Durée de suivi (tendance centrale, étendue), mois	Perdus de vue, n (%)	Critères d'efficacité, d'échec ou de récurrence (définitions)
(95)	Gelet, 1999	Ablatherm P2(30)	P1(20) ; > = 2 sessions : 41 (82)	NR	NR	24 (3 – 46)	NR (5 décès non CaP)	PSA (< 4), biopsies (1, 3, 6, 12 mois)
(96)	Gelet, 2000	Ablatherm P1 (20) ; P2 (62) (pas clair)	> = 2 sessions : 48 (58 %)	NR	NADT : 7 (8,5)	17,6 (3 – 68)	NR (7 décès non CaP)	Récidive : PSA-3 mois (*3 élévations > = +0,75.an-1) ou biopsies : DFSR-5
(97)	Gelet, 2001	Ablatherm P1 (20) ; P2 (73)	1,4 sessions.patient-1	NR	NADT : 8 (7,8)	19 (3 – 76)	NR (6 décès non CaP)	PSA (*3 élévations > = + 0,75.an-1) ou biopsies : DFSR-5
(98)	Poissonnier, 2003	Ablatherm P1 (9) ; P2 (56) ; C1 (55)	1,5 sessions.patient-1	RTUP (55)	NR	27 (3 – 96)	NR (8 décès non CaP)	PSA-3 mois (*3 élévations > = +0,75.an-1) ou biopsies (3 mois ou si PSA >) : DFSR-5 ; Tt2 (échec clinique)
(99)	Gelet, 2003	Ablatherm P1 (NR) ; P2 (NR) ; C1 (NR)	NR	RTUP (NR)	NR	23 (3 – 90)	NR	PSA-3 mois (*3 élévations. > = +0,75.an-1) ou biopsies (3 mois ou si PSA >) : DFSR ; Tt2 (échec clinique)
(100)	Gelet, 2003 (Rebillard 2005)	Ablatherm P(104) ; C1 (138)	1,9 (P) puis 1,3 (C) sessions.patient-1	NR	ADT : 40 (16,5)	24 (12 – 108)	NR (12 décès non CaP)	PSA (*3 élévations. > = +0,75.an-1) et biopsies : DFSR-5, Tt2
(101)	Poissonnier, 2006	Ablatherm P (1-3) (51) ; C1 (176)	> = 2 sessions : 97 (43) (1 session par lobe jusqu'en 1998, P1-2)	RTUP	NADT : 76 (33,5)	27 (12 – 107)	NR (7 décès non CaP)	PSA (> 1, et 3 élévations) ou biopsies (3 mois ou si PSA >) : DFSR-5, Tt2
(102)	Vallancien, 2004	Ablatherm P2	> = 2 sessions : 5 (17)	RTUP (22)	0	20 (3 – 38)	NR	PSA, biopsies, Tt2
(103)	Chaussy, 2000	Ablatherm P2 (65)	NR	NR	NR	10 (1 – 18)	NR	PSA (< 4), biopsies

Tableau 27 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	HIFU dispositif (marque, génération P : prototype, C : version commerciale)	Sessions HIFU, n patients (%)	Geste urologique associé (procédure) (n)	Hormonothérapie associée (ADT ou NADT), n (%)	Durée de suivi (tendance centrale, étendue), mois	Perdus de vue, n (%)	Critères d'efficacité, d'échec ou de récurrence (définitions)
(104)	Chaussy, 2000	Ablatherm P1 (90), P2 (94)	1 session	NR	NADT : 90 (48)	3 (0 – 30)	0	PSA (nadir = < 0,5) et biopsie (suivi)
(105)	Chaussy, 2003	Ablatherm (P2 ?)	> = 2 sessions : 31 (11,5) : HIFU + RTUP : 4 % vs 25 % si RTUP-	RTUP (175)	NR	18,7 (HIFU) ; 10,9 (+RTUP) (3 – 46)	NR	PSA (*3 élévations), biopsies, Tt2
(106)	Kiel, 2000	Ablatherm (P2)	> = 2 sessions : 10 (16)	NR	NR	15 (5 – 29)	NR	biopsies, PSA
(107)	Blana, 2004	Ablatherm P2 (?) ; C1 (?)	> = 2 sessions : 23 (16)	NR	NADT : 63 (43)	22,5 (4 – 62)	9 (6)	PSA < 1, biopsies
(108)	Blana, 2006	Ablatherm (P1 et 2) ; C1	> = 2 sessions : 49 (22)	(RTUP à distance : 31 %)	NADT : 102 (45,7)	13 (3 – 54)	NR	PSA (< +0,2), biopsies
(109)	Blana, 2008	Ablatherm P2 (76) -C1 (64)	> = 2 sessions : 41 (29)	NR	ADT : 23 (16,4)	77 (60 – 106)	8 (6)	PSA ([nadir = < 0,5] +2), biopsie : DF5R-5, BF5R-5, Tt2SR-5
(110)	Thuroff, 2003	Ablatherm (P1 et 2) ; C1	> = 2 sessions : 112 (28)	NR	NR	13,5 (0 – 52)	NR	PSA, biopsies
(111)	Misrai, 2008	Ablatherm (C1 et C2)	> = 2 sessions : 44 (37)	RTUP (85)	0	47 (12 – 82)	0 (1 décès non CaP)	PSA (nadir + 2) : BF5R
(112)	Ficcara, 2006	Ablatherm C1	NR	RTUP, KTSP	ADT : 30 (100)	> = 12		PSA (> 0,3), biopsies (6 mois)
(113)	Maestroni, 2008	Ablatherm (C2 ?)	NR	RTUP (7) +/- KTSP	NR	12		PSA (*3 élévations), biopsies

Tableau 27 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	HIFU dispositif (marque, génération P : prototype, C : version commerciale)	Sessions HIFU, n patients (%)	Geste urologique associé (procédure) (n)	Hormonothérapie associée (ADT ou NADT), n (%)	Durée de suivi (tendance centrale, étendue), mois	Perdus de vue, n (%)	Critères d'efficacité, d'échec ou de récurrence (définitions)
(114)	Koch, 2007	Sonablate 500	> = 2 sessions : 13 (65)	KTSP	NADT : 1 (5)	6	1 décès non CaP	PSA (< 0,5), biopsies (6 mois)
(115)	Challacombe, 2009	Ablatherm C2	NR	RTUP (1 :19 ; 2 :11)	NADT : 1 :10 (35,7) ; 2 : 5 (42)	24	0	PSA (nadir + 2), ou FDA (PSA < 0,5, biopsie, Tt2)
(116)	Ahmed, 2009	Sonablate 500	1 session	KTSP (67)	NADT : 50 (29)	12 (7 – 25)	13 (8)	PSA (nadir = < 0,5), biopsie (non systématique), BFSR
(117)	Mearini, 2009	Sonablate 500	1,7 sessions.patient-1 (> = 2 sessions pour cancer résiduel : 14 %)	0	0	23,8 IQR [11,8 – 40,8]	3 (2)	PSA (nadir + 2), biopsie (6 mois)
(118)	Ripert, 2010	Ablatherm C1 et C2	1.1 sessions.patient-1	1 : RTUP (49) 3 mois avant HIFU	NR	41 (18 – 64)	NR	NR
(119)	Uchida, 2002	Sonablate 200	> = 2 sessions : 8 (40)	NR	NADT : 4 (20)	13,5 (6 – 31)	NR	PSA < 0,5, biopsie
(120)	Uchida, 2005	Sonablate 500	> = 2 sessions : 14 (19,4)	NR	0	14 (2 – 24)	12 (17)	PSA (*3 élévations) ; biopsies, BFSR
(121)	Uchida, 2006	Sonablate 500	> = 2 sessions : 13 (20,6)	NR	0	22 (3 – 63)	NR	PSA (*3 élévations) et BFSR
(122)	Uchida, 2006	Sonablate 500	> = 2 sessions : 23 (13)	KTSP	NADT : 95 (52)	18 (4 – 68)	NR	PSA (*3 élévations) et BFSR
(123)	Uchida, 2006	Sonablate 200 (28), 500 (222)	NR	NR	154 (61)	NR	NR	biopsie 6 mois

Tableau 27 (fin). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, traitement.

ID	Premier auteur, année	HIFU dispositif (marque, génération P : prototype, C : version commerciale)	Sessions HIFU, n patients (%)	Geste urologique associé (procédure) (n)	Hormonothérapie associée (ADT ou NADT), n (%)	Durée de suivi (tendance centrale, étendue), mois	Perdus de vue, n (%)	Critères d'efficacité, d'échec ou de récurrence (définitions)
3(124)	Sumimoto, 2008	NR	NR	NR	270 (51)	> 12 (?)	NR	PSA (nadir + 2), biopsie
(125)	Uchida, 2009	Sonablate 500V4	200, 500, > = 2 sessions : 102 (20)	+/-KTSP	NADT : 343 (66)	24 (2 – 88)	34 (7)	PSA (nadir + 2), BFSR
(126)	Muto, 2008	Sonablate 500	NR (traitement radical (41), ou focal (29))	NR	NADT : 24 (34)	34 (8 – 45)	3 (4)	biopsie (1 an), PSA (*3 élévations), BFSR
(127)	Lee, 2006	Ablatherm C1	> = 2 sessions : 4 (7)	RTUP (91) ; KTSP	NADT : 17 (29)	14 (6 – 21)	NR	PSA (> 1 et *3 élévations) ou biopsie : BFSR
(128)	Li, 2009	Sonablate 500	NR	+/-KTSP	0	48 h		PSA < 0,5

NR : Non rapporté ; tendance centrale : Moyenne ou médiane rapportées ; CaP : Cancer de la prostate ; ADT ou NADT : Hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante ; KTSP : Cathéter suspubien ; RTUP : Résection transurétrale de prostate ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ou histologique ou recours à un autre traitement (Tt2) ; *3 élévations : Élévation du taux de PSA constaté au cours de 3 dosages successifs (critères ASTRO 1997) ; PSA : Nadir + 2 ng.mL⁻¹ (critère ASTRO 2005) ; IQR : Intervalle interquartile.

Une série de cas (803 patients, 6 centres ; recul moyen 42 (SD33) mois) (77) rapportée à partir des observations du registre AFU-@registry a été publiée en juillet 2010. Certaines observations parmi les plus anciennes (non précisées) ont fait l'objet de descriptions antérieures rapportées dans les publications citées avec un recul moindre ; 579/803 (72 %) patients étaient traités par l'équipe de Lyon ; 277/803 (34 %) ont été traités avec le dispositif Ablatherm Imagerie Intégrée® (depuis 2005).

Tableau 28. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, efficacité (survie ; intermédiaire).

ID	Premier auteur, année	Efficacité : critère principal, +/- (D) BFSR	Autres critères FDA (PSA > = 0,5 ng.mL-1, biopsie + ou Tt2)	Survie globale, survie spécifique, et/ou survie sans métastase
(95)	Gelet, 1999	PSA < 4 et biopsies : 56 %	Tt2 : 16 %	NR
(96)	Gelet, 2000	DFSR-5 : 62 % (PSA < 10 et Gleason < 7 : 83 % ; PSA < 15 et Gleason 7-8 : 68 %)	Tt2 : 14 %	NR
(97)	Gelet, 2001	DFSR-5 : 66 %	NR	NR
(98)	Poissonnier, 2003	biopsies de contrôle 3 mois : 86 % ; DFSR-5 : 77 % (Gleason < 7 : 85 %, Gleason > 6 : 61 %)	Tt2 : 5 %	NR
(99)	Gelet, 2003	biopsies de contrôle 3 mois : 78 % ; DFSR-4 : 66 % (risque faible : 85 %, intermédiaire : 67 %, élevé : 42 %)	Tt2 : 12,5 %	NR
(100)	Gelet, 2003 (Rebillard 2005)	biopsies : 82 % ; DFSR-5 : 63 % (risque faible : 78 % ; intermédiaire : 61 %, élevé : 47 %)	PSA nadir > = 0,5 : 27 % ; Tt2 : 17 % ; survie sans Tt2 -5 ans : 68 %	NR
(101)	Poissonnier, 2006	biopsie de contrôle : 86 % ; DFSR-5 : 66 %	PSA > 0,5 : 16 % ; Tt2 : 8 % ; survie sans Tt2 -5 ans : 77 %	NR
(102)	Vallancien, 2004	DFSR-1 : 73 % ; (si 2 sessions HIFU : 87 %)	Tt2 : 10 %	NR
(103)	Chaussy, 2000	biopsies : 83 % (65 % si Tt sélectif ; PSA nadir < 4 : 91 % (63 % si Tt sélectif) ;		NR
(104)	Chaussy, 2000	biopsies : 80 %	PSA nadir > 0,5 : 39 % (suivi médian : 3 mois)	NR
(105)	Chaussy, 2003	biopsie (suivi médian < 2 ans) : 83 %	PSA nadir > 0,5 : 25 % ; Tt2 : 4 %	NR
(106)	Kiel, 2000	biopsie - et PSA < 4 : 68 % ; PSA < 0,5 : 55 %	Tt2 (1) : 3 % ; (2) : 55 %	NR
(107)	Blana, 2004	PSA < 1 (suivi médian 2 ans) : 87 % ; biopsie : 93,4 %	PSA > 0,5 : 17 %	NR
(108)	Blana, 2006	PSA < + 0,2 (suivi médian 1 an) : 78 %	Tt2 (HIFU) : 20 %	NR

Tableau 28 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, efficacité (survie ; intermédiaire).

ID	Premier auteur, année	Efficacité : critère principal, +/- (D) BFSR	Autres critères FDA (PSA > = 0,5 ng.mL-1, biopsie + ou Tt2)	Survie globale, survie spécifique, et/ou survie sans métastase
(109)	Blana, 2008	DFSR-5 : 66 %, DFSR-7 : 59 % ; (PSA nadir + 2) BFSR-5 : 77 %, BFSR-7 : 69 % ; taux de survie à 5 ans : 90 %, 8 ans : 83 %	PSA nadir > 0,5 : 32 % ; Tt2 : 15 %	survie globale à 5 ans : 90 %, à 8 ans : 83 % ; survie spécifique à 5 ans : 100 %, à 8 ans : 98 %
(110)	Thuroff, 2003	biopsie (suivi médian < 1 an) : 87 %	PSA nadir > 0,5 : 50 %	NR
(111)	Misrai, 2008	(PSA nadir + 2) BFSR-5 : 30 %	Tt2 : 18,5 %	survie spécifique (médiane 4 ans) : 100 %
(112)	Ficcaro, 2006	biopsie (6 mois) : 77 % ; PSA < 1 (1 an) : 100 % ; PSA < 0,3 (1 an) : 90 %		NR
(113)	Maestroni, 2008	PSA et biopsie : 84 % (risque faible : 94 %, risque intermédiaire : 83 %)	Tt2 : 15 %	NR
(114)	Koch, 2007	biopsie (6 mois) : 68 %		NR
(115)	Challacombe, 2009	PSA < nadir + 2, moyenne de survie : 2 ans : (1) : 54 % ; (2) : 58 %	FDA (> = 1 critère à 2 ans) : (1) : 75 % ; (2) : 66 %	1 décès CaP (18 mois)/140 : survie spécifique : 97 %
(116)	Ahmed, 2009	PSA nadir = < 0,5 (1 an) : 78 %, BFSR-2 : 61 %	Tt2 : 7 %	NR
(117)	Mearini, 2009	PSA nadir < 0,5 : 70 % ; après 1 session HIFU : biopsie (6 mois) : 66 % ; BFSR-6 mois : 71,9 % ; BFSR-3 (1 ou 2 sessions) : 78 % (risque faible : 86 %, intermédiaire : 77 %, élevé : 56 % ; T3 : 19 %)	Tt2 (6 mois) : 34 % ; ADT : 17 %	NR
(118)	Ripert, 2010	NR		NR
(119)	Uchida, 2002	PSA < 0,5 (moyenne de suivi 1 an) : 65 %		NR
(120)	Uchida, 2005	biopsie (6 mois) : 68 %, BFSR-2 : 76 %		NR
(121)	Uchida, 2006	biopsie (6 mois) : 87 %, BFSR-3 : 75 %		NR
(122)	Uchida, 2006	BFSR-5 : 78 %		NR
(123)	Uchida, 2006	biopsie : 68 %		NR

Tableau 28 (fin). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, efficacité (survie ; intermédiaire).

ID	Premier auteur, année	Efficacité : critère principal, +/- (D) BFSR	Autres critères FDA (PSA > = 0,5 ng.mL-1, biopsie + ou Tt2)	Survie globale, survie spécifique, et/ou survie sans métastase
(124)	Sumimoto, 2008	DFSR-3 (HIFU : 53,8 % ; HIFU + NADT : 78 %)		NR
(125)	Uchida, 2009	BFSR-5 : 72 % (risque élevé : 45 %, intermédiaire : 64 %, risque faible : 84 %)		survie spécifique (médiane 2 ans) : 100 %
(126)	Muto, 2008	biopsie (1 an) : 81,6 % (84 % Tt radical, 76 % Tt focal) ; BFSR-2 : risque faible : 86 % ; intermédiaire : 51 % ; élevé : 0 %		survie spécifique (médiane 3 ans) : 100 %
(127)	Lee, 2006	BFSR-1,5 : 80 % (risque faible ou intermédiaire), 45 % (risque élevé)	PSA nadir < 0,5 : 78 %	NR
(128)	Li, 2009	PSA < 0,5 (6 mois) : 72 % (HIFU) <i>versus</i> 73 % (cryothérapie)	réponse inflammatoire	NR

NR : Non rapporté ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ou histologique ou recours à un autre traitement (Tt2) ; les critères de la FDA correspondent à une progression tumorale jugée sur le taux de PSA, une biopsie positive ou le recours à un autre traitement ;

Une série de cas (803 patients, 6 centres ; recul moyen 42 (SD33) mois) (77) rapportée à partir des observations du registre AFU-@registry a été publiée en juillet 2010. Certaines observations parmi les plus anciennes (non précisées) ont fait l'objet de descriptions antérieures rapportées dans les publications citées avec un recul moindre ; 579/803 (72 %) patients étaient traités par l'équipe de Lyon ; 277/803 (34 %) ont été traités avec le dispositif Ablatherm Imagerie Intégrée® (depuis 2005). Les principaux résultats de cette série sont rapportés dans le texte et le *Tableau 14* : Survie spécifique à 8 ans : 99 % [95 % ; 99 %] ; Survie sans métastase à 8 ans : 97 % [93 % ; 99] ; Survie sans récurrence biochimique (ASTRO 2005) à 5 ans : risque faible : 83 % ; risque intermédiaire : 72 % ; risque élevé : 68 % ; survie sans traitement de deuxième intention à 7 ans : risque faible : 79 % ; risque intermédiaire 61 % ; risque élevé : 54 %.

Tableau 29. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, contreparties.

ID	Premier auteur, année	Complications systémiques périopératoires (sepsis exclus), n	Rétention, n (%), (+ / RTUP, n (%))	Durée sondage vésical postop. (tendance centrale, étendue)	Infection urogénitale fébrile, n (%)	Fistule RU, n (%)	Incontinence, total n (%) ; grades 2 et 3 (%)	Impuissance <i>de novo</i> , n (%)
(95)	Gelet, 1999	NR	4 (8) (RTUP : 7 (14))	5,7 (1 ; 32)	2 (4)	2 (4)	3 (6)	40 %
(96)	Gelet, 2000	NR	19 (23) (RTUP : 5 (6))	8,5 (1 ; 56)	5 (6)	1 (1)	13 (17)	27 (77)
(97)	Gelet, 2001	NR	22 (20) (RTUP : 5 (5))	9 (médiane : 5)	1 (1)	1 (1)	23 (22) : grades 2 et 3 : 14 %	25 (61)
(98)	Poissonnier, 2003	NR	28 (23) (RTUP : 6 (5))	9 (6 après RTUP vs 11 avant RTUP systématique pré-op)	4 (3,3 %)	1 (1)	23 (19) : grades 2 et 3 : 4,6 %	45 (64)
(99)	Gelet, 2003	NR	NR	NR	NR	NR	grade 2 et 3 : 2 %	64 %
(100)	Gelet, 2003 (non publiée* Rebillard 2005)	NR	36 (9)	NR	-	-	32 (8)	48 (66)
(101)	Poissonnier, 2006	NR	27 (12) (RTUP- : 31 %, RTUP+ : 6 %)	7	4 (2)	2 (1)	30 (13) : grades 2 et 3 : 4 %	89 (69)
(102)	Vallancien, 2004	0	2 (6)	2 (2 ; 5)	3 (10)	0	1 (3)	3 (21)
(103)	Chaussy, 2000	0	1	NR	?	1 (1.3)	1	?
(104)	Chaussy, 2000	NR	NR (RTUP : 33 %)	KTSP (29)	17 %	NR	24 %	66 %
(105)	Chaussy, 2003	NR	40 (15)	KTSP (RTUP- : 42, vs RTUP+ : 7)	60 (22) (fièvre ?)	NR	24 (9) : grade 2 : 6 % RTUP-, vs 2 % si RTUP+	95 (35)
(106)	Kiel, 2000	NR	20 (32 %) : +RTUP	NR	8 (13)	2 (3)	7 (9) : grades 2 et 3 : 5 %	45 %

Tableau 29 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, contreparties.

ID	Premier auteur, année	Complications systémiques péripéritaires (sepsis exclus), n	Rétention, n (%), (+ / -RTUP, n (%))	Durée sondage vésical postop. (tendance centrale, étendue)	Infection urogénitale fébrile, n (%)	Fistule RU, n (%)	Incontinence, total n (%) ; grades 2 et 3 (%)	Impuissance de novo, n (%)
(107)	Blana, 2004	NR	16 (12)	KTSP (13)	6 (4,8)	1 (0,7)	8 (6) : grades 2 et 3 : 0	n ? (53)
(108)	Blana, 2006	NR	44 (20)	NR	9 (0,4)	0 à 2 % (2 sessions)	17 (7,6) : grade 2 : 0,4 %	50 %
(109)	Blana, 2008	0	19 (13,6)	NR	10 (7)	0	(3 mois) 48 (34) (grades 2 et 3)	35 (43)
(110)	Thuroff, 2003	NR	34 (8,6)	5 (sonde vésicale) ; 34 (KTSP)	56 (13,8) (fièvre ?)	5 (1,2)	52 (13) : grades 2 et 3 : 3 %	35 (? %)
(111)	Misrai, 2008	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
(112)	Ficcara, 2006	0	3 (10)	KTSP (12, (7 ; 18))	5 (16)	NR	15 à 30 (50 à 100) ; à 1 an : 7 %	NR
(113)	Maestroni, 2008	0	2 (8)	8 (+KTSP : 10)	3 (12)	1 (4)	3 (12)	NR
(114)	Koch, 2007	1 décès CV (à 3 mois)	2 (10)	12 (2 ; 44)	8 (40) (fièvre ?)	1 (5)	4 (20), à 6 mois : 1 (5)	70 %
(115)	Challacombe, 2009	NR	5 (17)	5 (1 ; 21)	1 (2,5)	(2) : 2 (4,5)	(1) : 0 grade 2-3 ; (2) : 10 (80)	14 (50)
(116)	Ahmed, 2009	0	52 (30)	14 SD(8)	53 (31)	0	14 (8,2) : grade 3 : 0,6 %	33 %
(117)	Mearini, 2009	0	24 (15)	13 (7 ; 20)	NR	1 (0,6)	18 (16) : grade 3 : 1 (0,6)	II-EF score : médian : 16 [6 - 20]
(118)	Ripert, 2010	0 ; interruption de la procédure liée à des problèmes techniques (6)	20 % (nécrosectomie : 9)	3	3,60 %	0	1 : 20 % : grade 2-3 : 7,5 %	77 %

Tableau 29 (fin). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, contreparties.

ID	Premier auteur, année	Complications systémiques péripéritaires (sepsis exclus), n	Rétention, n (%), (+ / -RTUP, n (%))	Durée sondage vésical postop. (tendance centrale, étendue)	Infection urogénitale fébrile, n (%)	Fistule RU, n (%)	Incontinence, total n (%) ; grades 2 et 3 (%)	Impuissance <i>de novo</i> , n (%)
(119)	Uchida, 2002	NR	2 (10)	10 (1 ; 55)	NR	1 (5)	0	3 (30)
(120)	Uchida, 2005	NR	21 %	NR	10 (15) (fièvre ?)	NR	1 (1,5 %) (grade 1)	77 %
(121)	Uchida, 2006	NR	24 %	14 (0 ; 31)	3 %	2 %	2 %	24 %
(122)	Uchida, 2006	NR	39 (22) (RTUP : 3 (2 %))	NR	11 (6)	2 (1)	1 (0,6)	9 (20)
(123)	Uchida, 2006	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
(124)	Sumimoto, 2008	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
(125)	Uchida, 2009	NR	16 %	NR	4 %	6 (1)	1 %	29 %
(126)	Muto, 2008	NR	6 %	NR	10 %	NR	4 %	NR
(127)	Lee, 2006	NR	14 %	KTSP : 15 (3 ; 43)	NR	NR	16 %	NR
(128)	Li, 2009	NR	15 (21)	NR	8 %	0	2 %	53 %

NR : Non rapporté ; tendance centrale : Moyenne ou médiane rapportées ; RTUP : Résection transurétrale de prostate ; KTSP : Cathéter suspubien ; fistule RU : Fistule recto-urétrale.

Tableau 30. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, commentaires.

ID	Premier auteur, année	Autre résultat	Commentaires	Avis des auteurs sur le traitement
(95)	Gelet, 1999		Cas non consécutifs, description peu explicite des cas, non-candidats PR (15 % comorbidités) ; critères de jugement post-hoc	favorable
(96)	Gelet, 2000	association GS > 7 et DFSR-5, PSA < 10	Suite, cas non consécutifs (T1-T2, PSA < 20) non-candidats PR, description non explicite	favorable
(97)	Gelet, 2001	association GS > 7 et DFSR-5, PSA < 10	Suite, cas non consécutifs (T1-T2, PSA < 20) non-candidats PR, description non explicite	favorable
(98)	Poissonnier, 2003	association GS > 7 et DFSR-5 ; association PSA nadir < 0,5 et DFSR-5	Suite, sélection PSA = < 10 non-candidats PR (comorbidités), WW : non indiquée ou refusée, cas consécutifs ?	favorable
(99)	Gelet, 2003		Sélection PSA = < 10 (identique (1)) ou < 30 (n = 167) ; non-candidats PR (comorbidités), attente non indiquée ou refusée, cas consécutifs ?	favorable
(100)	Gelet, 2003 (Rebillard 2005)		Étude non publiée (suite 1) (résultats dans une revue systématique)	favorable
(101)	Poissonnier, 2006	association DFSR et PSA	Sélection T1-2, PSA = < 15, GS = < 7, vol = < 40, non-candidats PR, WW : non indiquée ou refusée	favorable
(102)	Vallancien, 2004	QOL satisfaction + : 12 % après vs 37 % avant	Cas non consécutifs, faisabilité (+ RTUP),	favorable
(103)	Chaussy, 2000		Cas non consécutifs non-candidats PR	favorable
(104)	Chaussy, 2000	QOL inchangée		favorable
(105)	Chaussy, 2003	QOL inchangée	Comparaison +/- RTUP (pas de randomisation)	favorable
(106)	Kiel, 2000		Cas non consécutifs, description peu explicite, non-candidats PR (comorbidités) ; critères de jugement post-hoc	mitigé
(107)	Blana, 2004		Cas non consécutifs non-candidats PR	favorable
(108)	Blana, 2006		Cas non consécutifs non-candidats PR	favorable

Tableau 30 (suite). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, commentaires.

ID	Premier auteur, année	Autre résultat	Commentaires	Avis des auteurs sur le traitement
(109)	Blana, 2008	pas de conclusion sur association NADT et DFSR	Non-candidats PR ou Radiothérapie, recueil rétrospectif des données	favorable
(110)	Thuroff, 2003	association résultat biopsie et volume prostate (40 ml)	Suite centres cités, recueil prospectif ?, protocoles différents, pas de résultats par centre, descriptions sommaires	favorable
(111)	Misrai, 2008	association PSA = < 10, PSA nadir > 1, et BFSR	Cas non consécutifs (critères de sélection ?) recueil rétrospectif	défavorable
(112)	Ficcaro, 2006		Cas : sélection de patients à risque élevé, + ADT	favorable
(113)	Maestroni, 2008		Cas non consécutifs	favorable
(114)	Koch, 2007		Cas non consécutifs, faisabilité	favorable
(115)	Challacombe, 2009		3 abandons de traitement	défavorable
(116)	Ahmed, 2009	pas de conclusion sur association NADT, PSA, GS, et PSA nadir	Série de cas : Rédaction structurée [STROBE], contexte ambulatoire (> 24 h : 22 %)	favorable
(117)	Mearini, 2009	association BFSR et PSA, GS, T, PSA nadir > 0,4	Série de cas : Recueil prospectif, série homogène, description claire, contexte ambulatoire	favorable
(118)	Ripert, 2010		Recueil rétrospectif, incidents opératoires : 8 % (report 1 procédure)	favorable
(119)	Uchida, 2002		Faisabilité, cas non consécutifs	favorable
(120)	Uchida, 2005			favorable
(121)	Uchida, 2006			favorable
(122)	Uchida, 2006	association BFSR et PSA		favorable
(123)	Uchida, 2006	pas de conclusion sur association ADT et biopsie	Comparaison + / - ADT (pas de randomisation)	favorable
(124)	Sumimoto, 2008		Cas non consécutifs, aucun détail	favorable
(125)	Uchida, 2009	association BFSR et PSA, et NADT	2 patients sur 3 ont répondu aux questionnaires de QOL	favorable

QOL peu altérée (326 patients)

Tableau 30 (fin). Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en première intention curative, commentaires.

ID	Premier auteur, année	Autre résultat	Commentaires	Avis des auteurs sur le traitement
(126)	Muto, 2008	pas de conclusion sur association Tt (focal ou radical) et BFSR	Série de cas sélectionnés comportant 2 modes HIFU alternatifs comparés : focal ou radical, non randomisé	favorable
(127)	Lee, 2006	association BFSR et PSA nadir		favorable
(128)	Li, 2009	autre publication, même série (n = 102 : HIFU : 55, Cryothérapie : 47 : fonction sexuelle, moins altérée avec HIFU <i>versus</i> cryothérapie)	Séries de cas sélectionnés : 2 séries de cas superposées ; comparaison série HIFU avec série + cryothérapie (réponse inflammatoire cryothérapie > HIFU) (étude classée série de cas par la revue elle-même)	favorable

BFSR : Survie sans récurrence biochimique ; DFSR : Survie sans récurrence biochimique ou histologique ou recours à un autre traitement (Tt2) ; (N) ADT : Hormonothérapie (néo-adjuvante) ; GS : Score de Gleason ; T : Stade tumoral ; QOL : Qualité de vie (résultats dans (82)).

XV. SÉRIES DE CAS PUBLIÉES ENTRE 1999 ET JUIN 2010 : TRAITEMENT PAR HIFU EN RATTRAPAGE POSTRADIOTHÉRAPIE EXTERNE, DESCRIPTION

Tableau 31. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe.

ID	Premier auteur, année	Période d'inclusion	Équipe (lieu)	Promotion	Centre (s) n	Récidive : délai, critères	N	Âge M(SD), ans	Stade tumoral, n T (pré-REXT)	Score de Gleason (récidive) = < 7, n (%)	PSA M (SD) (ng.mL-1) (récidive)	Volume prostate (ml) M (SD) (récidive)
(129)	Gelet, 2004	1995-2003	Lyon EH, Paris IM	EDAP	2	récidive PSA élévations + biopsie ; délai : 6 à 120 mois, moyenne : 38,5 mois	71	67 (5,8)	T1-3 (T3 > 21 %) ; GS > 7 : 34 (48 %)	37 (52)	7,7 (8,1)	21 (11)
(130)	Poissonnier, 2008	1995-pas clair	Lyon EH	NR	1	récidive PSA (ASTRO) + biopsie ; délai : 17 - 71 mois, moyenne : 57 mois	72	68 (5,9)	T1-3 (risque faible : 19, intermédiaire : 25, élevé : 27)	32 (51)	6,6 (7,2)	18 (9,7)
(84)	Murat, 2008	1995-2006	Lyon (2)	0	2	récidive PSA + biopsie ; délai : moyenne 59 mois	167	68 (6,1)	T1-3 (risque faible : 28, intermédiaire : 52, élevé : 87)	77 (46)	6,9 (7,8)	18 (9)
(131)	Zacharakis, 2008	2005-2007	Londres	0 (Focus Surgery)	2	2 (31)	31	65 (médiane)	T1-3 (= < T3b)	22 (71)	7,7	NR
(132)	Berge, 2010	2006-2009	Oslo	0	1	Récidive PSA + biopsie (> 18 mois) ; délai : médian : 68 mois	46	68 (5)	Risque élevé : 61 %, intermédiaire : 35 %	NR	NR	20 (5)

NR : Non rapporté ; REXT : Radiothérapie externe ; ASTRO : Association américaine de radiothérapie oncologique ; BFSR-(ans) : Survie sans récidive biochimique ; DFSR-(ans) : Survie sans récidive biochimique ou histologique ou recours à un autre traitement (Tt2) ; *3 élévations : Élévation du taux de PSA constaté au cours de 3 dosages successifs (critères ASTRO 1997) ; PSA : Nadir + 2 ng.mL-1 (critère ASTRO 2005).

Tableau 32. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : Traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe, traitement.

ID	Premier auteur, année	HIFU dispositif (marque, génération)	Sessions HIFU, n patients (%)	Geste urologique associé (n)	Hormonothérapie associée (ADT), n (%)	Durée de suivi (tendance centrale, étendue) mois	Perdus de vue, n (%)	Efficacité, critères (définitions)
(129)	Gelet, 2004	Ablatherm P1-2, C1 (n ?)	1,2 sessions patient-1	0	ADT : 22 (30)	14,8 (6 – 86)	NR	PSA (*3 élévations) et biopsies : DFSR
(130)	Poissonnier, 2008	Ablatherm P1-2, C1 (n ?) (+ / - paramètres spécifiques)	> = 2 sessions : 16 (22)	incision cervicoprostatique bilatérale	0	39 (3 – 127)	NR	PSA (nadir + 2), biopsies, Tt2, DFSR ; survie spécifique
(84)	Murat, 2008	Ablatherm P1-2, C1 (n ?) (+ / - paramètres spécifiques)	> = 2 sessions : 27 (16)	incision cervicoprostatique	ADT : 93 (56)	18,1 (3 – 121)	NR	PSA (> 1 et *3 élévations), biopsies, Tt2, DFSR, BFSR
(131)	Zacharakis, 2008	Sonablate 500	1 session	KTSP (87 %)	ADT : 18 (58)	7,4 (3 – 24)	NR	PSA (= < 0,5), biopsies
(132)	Berge, 2010	Ablatherm C2	1 session	Incision cervicoprostatique	NR	9 (3 – 24)	NR	PSA, Tt2

NR : Non rapporté ; Tendance centrale : Moyenne ou médiane rapportées ; BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ou histologique ou recours à un autre traitement (Tt2) ; *3 élévations : Élévation du taux de PSA constaté au cours de 3 dosages successifs (critères ASTRO 1997) ; PSA : Nadir + 2 ng.mL⁻¹ (critère ASTRO 2005) ; KTSP : Cathéter suspubien ; ADT : Hormonothérapie ; P : Prototype ; C : Version commerciale génération ; Tt2 : Traitement de deuxième intention ; les séries grisées correspondent aux séries (les plus récentes, les plus importantes par équipe) utilisées pour les calculs d'effectifs de patients traités.

Tableau 33. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : Traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe, efficacité.

ID	Premier auteur, année	Efficacité : critère principal, +/- (D) BFSR	Autres critères FDA (PSA > = 0,5 ng.mL-1, biopsie + ou Tt2)	survie globale, survie spécifique, survie sans métastase
(129)	Gelet, 2004	DFSR-30 mois : 38 %	PSA nadir < 0,5 : 61 % ; Tt2 (suivi médian : 15 mois) : 56 % ; biopsie à 30 mois (n = 8) : 73 %	survie (suivi médian : 15 mois) : spécifique : 94 %, sans métastase : 87 %
(130)	Poissonnier, 2008	DFSR-3 : 50 % ; DFSR-5 : 44 %	Tt2 (suivi médian 32 mois) : 47 %	Survie -3 ans spécifique : 94 %, -ans : 90 %
(84)	Murat, 2008	DFSR-3 : risque initial : faible : 53 %, intermédiaire : 42 %, élevé : 25 % ; taux de survie globale à 5 ans : 84 %	biopsies de contrôle : 73 % ; Tt2 (suivi médian 18 mois) : 44 %	Survie : globale -5 ans : 84 % ; suivi moyen : 18 mois : survie spécifique : 93 %, sans métastase : 90 %
(131)	Zacharakis, 2008	DFSR (moyenne de suivi : 7 mois) : 71 %	PSA < 0,5 (suivi médian : 7 mois) : 46 %	survie sans métastase (suivi médian : 7 mois) : 90 %
(132)	Berge, 2010	DFSR (suivi médian : 9 mois) : 61 %	(Tt2 : 17 % ou PSA élévation : 22 %)	survie globale (suivi médian : 9 mois) : 100 %

BFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ; DFSR-(ans) : Survie sans récurrence biochimique ou histologique ou recours à un autre traitement (Tt2) ; *3 élévations : élévation du taux de PSA constaté au cours de 3 dosages successifs (critères ASTRO 1997) ; PSA : Nadir + 2 ng.mL-1 (critère ASTRO 2005).

Tableau 34. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : Traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe, contreparties.

ID	Premier auteur, année	Complications systémiques périopératoires (sepsis exclus), n	Rétention, n (%)	Durée sondage vésical postop. (tendance centrale, étendue) (jours)	Infection urogénitale fébrile, n (%)	Fistule RU, n (%)	Incontinence, total n (%) ; grades 2 et 3 (%)	Impuissance de novo, n (%)
(129)	Gelet, 2004	NR	12 (17)	5 (2 ; 46)	1 (1,4)	4 (6)	25 (35) ; 7 % (grade 3)	-
(130)	Poissonnier, 2008	MTE (1)	30 %	4	3 (4)	1 (1,2)	32 (44) ; 32 % (grade 2 et 3)	-
(84)	Murat, 2008	NR	33 (20)	5,8 (3 ; 66)	6 (3,5)	5 (3) (paramètres spécifiques : 0)	50 % ; 31 % (grade 2 et 3)	-
(131)	Zacharakis, 2008	NR	11 (36)	13 (7 ; 30)	8 (26)	2 (7)	2 (7)	-
(132)	Berge, 2010	NR	Dilatation : 2 (4 %)	> = 3 à 5	9 (20)	1 (2)	60 % ; 31 % (grade 2 et 3)	40 %

NR : Non rapporté ; Tendance centrale : moyenne ou médiane rapportées ; Fistule RU : Fistule recto-urétrale.

Tableau 35. Séries de cas publiées entre 1999 et juin 2010 : Traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie externe, commentaires.

ID	Premier auteur, année	Autre résultat	Commentaires	Avis des auteurs sur le traitement
(129)	Gelet, 2004		Cas non consécutifs, sélection non explicite	favorable
(130)	Poissonnier, 2008	Paramètres spécifiques (tirs) : réduction incontinence, sténose urétrale, ou fistule rectale	Cas non consécutifs (suite 1), différents centres d'origine, sélection non explicite	favorable
(84)	Murat, 2008	Association DFSSR, risque pré-REXT, PSA pré-HIFU, ADT pré-HIFU	Cas non consécutifs, recueil rétrospectif	favorable
(131)	Zacharakis, 2008		Cas non consécutifs, recueil rétrospectif (origine 2 centres)	favorable
(132)	Berge, 2010		Cas non consécutifs	favorable

REXT : Radiothérapie externe ; ADT : Hormonothérapie.

XVI. ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES DE RÉFÉRENCE ET TRAITEMENT PAR HIFU : REPÈRES POUR COMPARER LES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES ENTRE ELLES.

Tableau 36. Tableau de synthèse.

Traitement de première intention, critères de jugement bénéfique attendu	Attente vigilante (WW)	Prostatectomie radicale	Radiothérapie externe	Curiethérapie	HIFU (+/-NADT) (publié)	HIFU (NADT-) (Registre ⁹)	HIFU (+/-NADT) (Lyon, non publié)
caractéristiques des patients	(cf. Tableau 2 ; âge moyen 65, GS < 8 : 85 %, PSA < 21 : 82 %)	(cf. Tableau 2 ; âge moyen : 65, GS < 8 : 83 %, PSA < 21 : 78 %)	(cf. Tableau 2, Wilt <i>et al.</i> , 2008 (35) Zelefsky <i>et al.</i> , 2010 (41)) (RF : 41 %, RF : 36 %, RE : 22 %)	Wilt <i>et al.</i> , 2008 (35) (RI, RF) Mearini et Porena, 2010 (133)	(cf. Annexe XIV-XV ; âge médian : 70 ans ; GS < 8 : 90 %, PSA < 15 : 97 %)	Crouzet <i>et al.</i> , 2010 (77) (n = 803 ; âge moyen : 71 ans ; RF : 40 %, RI : 46 %, RE : 13 %)	(n = 297 ; âge moyen : 71 ans ; RF : 50 %, RI : 50 %)
<i>survie globale</i>							
survie globale 12 ans (%)	67	73					
survie globale 10 ans (%)	70 [63 ; 76]]	75 [70 ; 80]	{40 ; 90}				
survie globale 8 ans (%)	78 [72 ; 83]	82 [76 ; 86]			83	89 [83 ; 93]	NA
survie globale 5 ans (%)	90 [86 ; 93]	90 [86 ; 93]	{70 ; 95}	{70 ; 90}	90 [84 ; 94]	92 [88 ; 95]	NA
<i>survie spécifique</i>							
survie spécifique 12 ans (%)	82	87,5	{40 ; 80}				
survie spécifique 10 ans (%)	85 (90, 81, 70)*	90 (97, 94, 90)*	{70 ; 90} (94, 88, 80)*	(80 ; 90)			
survie spécifique 8 ans (%)	90 [86 ; 93]	95 [91 ; 97]	{60 ; 99}		98 [94 ; 99]	99 [95 ; 99]	NA
survie spécifique 5 ans (%)	93 [91 ; 96]	95 [92 ; 97]	95 [92 ; 97]	80 [67 ; 89]	100 [97 ; 100]	100 [98 ; 100]	NA
<i>survie sans traitement hormonal</i>							
survie sans traitement hormonal 12 ans (%)	41	63					
survie sans traitement hormonal 10 ans (%)	50 [43 ; 57]	70 [63 ; 76]					

Tableau 36 (suite). Tableau de synthèse.

Traitement de première intention, critères de jugement bénéfice attendu	Attente vigilante (WW)	Prostatectomie radicale	Radiothérapie externe	Curiethérapie	HIFU (+/-NADT) (publié)	HIFU (NADT-) (Registre ³)	HIFU (+/-NADT) (Lyon, non publié)
survie sans traitement hormonal 5 ans (%)	70 [65 ; 75]	80 [75 ; 85]	{60 ; 80}	NR	77 [59 ; 89]	72 [66 ; 77] (84, 68, 52)*	NA
survie sans traitement hormonal 3 ans (%)							75 [62 ; 77]
<i>survie sans métastase</i>							
survie sans métastase 12 ans (%)	74	81					
survie sans métastase 10 ans (%)	79 [73 ; 84]	87 [82 ; 91]	(90)				
survie sans métastase 8 ans (%)	81 [76 ; 85]	89 [84 ; 92]	93 [86 ; 96]	NR	NA	97 [93 ; 99]	NA
survie sans métastase 5 ans (%)	90	91	95			98 [96 ; 99]	
<i>survie sans progression tumorale locale ou récidive biochimique</i>							
survie sans progression tumorale locale 12 ans (%)	55	80					
survie sans progression tumorale locale 10 ans (%)	60 [53 ; 67]	82 [76 ; 87]	(80, 60, 45)*	(60 ; 80)			
survie sans progression tumorale locale 5 ans (%)	73 [68 ; 78]	92 [88 ; 95]	{60 ; 85} (95, 85, 60)*	{60 ; 95}	66 [60 ; 72]	75 [69 ; 80] (83, 72, 68)*	NA
survie sans progression tumorale locale à 3 ans (%)				90 [79 ; 96]			75 [62 ; 77]
biopsie de contrôle négative (%)	-	65 [59 ; 71]	68 (ADT +/- : 84/58)	NR	{80 à 86}	78 [75 ; 81]	89 [83 ; 92]

Tableau 36 (fin). Tableau de synthèse.

Traitement de première intention, critères de jugement contreparties	Attente vigilante (WW)	Prostatectomie radicale	Radiothérapie externe	Curiethérapie	HIFU (+/-NADT) (publié)	HIFU (NADT-) (registre, non publié)	HIFU (+/-NADT) (Lyon, non publié)
mortalité périopératoire (%)	-	(0,5)	0	0	0	NR	NR
morbidity périopératoire systémique sévère (%)	-	{10 ; 20} (5)	0	0	0	NR	NR
durée de séjour hospitalier médian (États-Unis, France) (jours)	-	(5 ; 9)	1	2	3	NR	3
rétenion urinaire (%)	-	(0 ; 10)	0	(2 ; 8)	(10 à 20)	6 [4 ; 8]	5 [3 ; 8]
infection urogénitale fébrile (%)	-	NR	0	NR	(2 à 10)	2,5 [1,5 ; 4]	1,6 [0,7 ; 4]
fistule recto-urétrale (%)	NR	(0 ; 2)	(0 ; 2)	NR	(1 à 2)	0,8 [0,3 ; 2]	0,6 [0 ; 2]
Incontinence urinaire tous grades (%)	(4 ; 7)	(15 ; 35)	(12 ; 14)	(12 ; 15)	(10 à 15)	12 [9 ; 14]	20 [16 ; 25]
Incontinence urinaire grades 2 et 3 (%)	-	(8 ; 15)	(4)	(5)	(4 à 6)	6 [4 ; 8]	4 [2 ; 7]
autres signes fonctionnels urinaires (brûlures, dysurie) (%)	-	(22)	(14)	(18)	NR	NR	NR
impuissance habituelle (%)	(32 ; 40)	(50 ; 80)	(31 ; 80)	(30 ; 80)	(50 à 60)	NR	80 [67 ; 89]
troubles intestinaux invalidants (syndrome rectal, diarrhée) (%)	(2 ; 16)	(2 ; 14)	(11 ; 29)	10	NR	NR	NR

NR : Non rapporté ; NA : Non disponible ; GS : Score de Gleason ; RF : Risque faible ; RI : Risque intermédiaire ; RE : Risque élevé ; * : (RF, RI, RE), l'estimation globale correspond à la moyenne pondérée de ces estimations par les effectifs correspondants pour chaque classe de risque ; NADT : Hormonothérapie néo-adjuvante ; [les valeurs entre crochets correspondent aux intervalles de confiance à 95 % rapportés ou estimés à partir des effectifs disponibles ou estimés sur les courbes de survie], {les valeurs entre accolades correspondent aux étendues}, (les valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs les plus souvent rapportées).

°: Données (bénéfice attendu uniquement) provenant du registre (6 centres ; 803 patients) publiées en juillet 2010 ; 72 % ont été traités par l'équipe de Lyon ; 34 % des patients ont été inclus après 2005 (Imagerie Intégrée®).

La morbidité postopératoire systémique en particulier cardiorespiratoire de la prostatectomie radicale est importante (10 % à 20 %) et variable en fonction des définitions adoptées et des contextes pathologiques sous-jacents ; l'incidence des réinterventions varie de 2 à 8 %.

Tableau 37. Tableau de synthèse : rattrapage postradiothérapie externe.

Traitement de rattrapage postradiothérapie externe, critère de jugement, bénéfice attendu	Traitement hormonal	Prostatectomie radicale	Curiethérapie <i>(cf. Tableau 5)</i>	Cryothérapie	HIFU (+/-ADT) (publié) <i>(cf. Annexe XIV-XV)</i>	HIFU (+/-ADT) (Lyon, non publié) (n = 290 ; RF : 20 ; RI : 30 ; RE : 43)
<i>survie globale</i>						
survie globale 10 ans (%)						81 [74 ; 87]
survie globale 7 ans (%)						
survie globale 5 ans (%)					84 [74 ; 94]	87 [77 ; 93]
<i>survie spécifique</i>						
survie spécifique 10 ans (%)	{35 ; 58}	(70 ; 80)				
survie spécifique 7 ans (%)						86 [80 ; 91]
survie spécifique 5 ans (%)	{40 ; 76}	85 [80 ; 90]	(80)	(90)	90 [80 ; 96]	90 [84 ; 94]
<i>survie sans traitement hormonal</i>						
survie sans traitement hormonal 10 ans (%)						
survie sans traitement hormonal 5 ans (%)	NA	NR	NR	NR	NR	
survie sans traitement hormonal 3 ans (%)						
<i>survie sans métastase</i>						
survie sans métastase 10 ans (%)						
survie sans métastase 7 ans (%)	NR	NR	NR	NR	NR	79 [70 ; 86]
survie sans métastase 5 ans (%)	? 78 [64 ; 88]	NR	NR	NR	NR	87 [80 ; 91]
<i>survie sans progression tumorale locale ou récidive biochimique</i>						
survie sans progression tumorale locale 10 ans (%)	NA	(48)				
survie sans progression tumorale locale 5 ans (%)	NA	(50 ; 60)	(20 ; 70)	(40 ; 60)	50 [36 ; 63]	27 [20 ; 36] (45 ; 29 ; 22)
survie sans progression tumorale locale à 3 ans (%)					44 [30 ; 59] (53 ; 42 ; 25)*	
biopsie de contrôle négative (%)	NA	{74 ; 87}	NR	{87}	73 [67 ; 78]	81 [74 ; 86]

Tableau 37 (fin). Tableau de synthèse : rattrapage postradiothérapie externe.

Traitement de rattrapage postradiothérapie externe, critère de jugement, contreparties	Traitement hormonal	Prostatectomie radicale	Curiethérapie	Cryothérapie	HIFU (+/-ADT) (publié)	HIFU (+/-ADT) (Lyon, non publié)
mortalité périopératoire (%)	NA	(0,2)	0	(0,2)	NR	NR
morbidity périopératoire systémique sévère (%)		NR	-	NR	NR	NR
durée de séjour hospitalier médian (États-Unis, France) (jours)		NR	-	NR	(2 à 3) 1 série	NR
rétenion urinaire (%)	-	(22 ; 24)	(17 ; 30)	(17 ; 40)	(20 ; 40)	16 [12 ; 21]
infection urogénitale fébrile (%)	-	NR	NR	NR	(2 ; 15)	3,4 [2 ; 6]
fistule recto-urétrale (%)	-	{0 ; 15} (3)	{0 ; 15} (2)	{0 ; 11} (3)	(3 ; 5)	2 [1 ; 4]
Incontinence urinaire tous grades (%)	(7 ; 76)	(29 ; 70)	24	36	(40 ; 50)	47 [41 ; 52]
Incontinence urinaire grades 2 et 3 (%)	NR	(35 ; 45)	(4 ; 10)	{17 ; 36}	31 [25 ; 37]	23 [19 ; 28]
autres signes fonctionnels urinaires (brûlures, dysurie) (%)	NR	(24)	(17)	(17)	NR	NR
troubles intestinaux invalidants (syndrome rectal, diarrhée) (%)	NR	(4 ; 8)	(3 ; 10)	(1 ; 5)	NR	0,7 [0,2 ; 2.5]

NR : Non rapporté ; NA : Non disponible ; RF : Risque faible ; RI : Risque intermédiaire ; RE : Risque élevé ; ADT : Hormonothérapie ; [les valeurs entre crochets correspondent aux intervalles de confiance à 95 % rapportés ou estimés à partir des effectifs disponibles ou estimés sur les courbes de survie], {les valeurs entre accolades correspondent aux étendues}, (les valeurs entre parenthèses correspondent aux valeurs les plus souvent rapportées).

XVII. DÉCLARATIONS D'INTÉRÊTS DES PARTICIPANTS AU GROUPE DE TRAVAIL

Les participants suivants ont déclaré des liens d'intérêt intellectuels avec le traitement évalué :

- P^r Henri BENSADOUN (membre de l'AFU, travaux en cours) ;
- P^r Pierre CONORT (membre de l'AFU ; club HIFU ; travaux en cours) ;
- P^r Pascal RISCHMANN (président du CA de l'AFU ; publications récentes) ;
- D^r Xavier REBILLARD (membre de l'AFU – CCAFU ; publications récentes).

XVIII. QUESTIONS POUR LE GROUPE DE TRAVAIL (JUILLET 2010)

Ce questionnaire a été proposé avant la réunion du groupe de travail (en complément des documents d'évaluation) ; les réponses ont été analysées AVANT la réunion du GT.

Ce questionnaire a été à nouveau proposé pendant le déroulement de la réunion du groupe de travail et rempli individuellement.

Ce questionnaire comprend trois parties correspondant respectivement aux items suivants :

- analyse documentaire (1 à 3) ;
- analyse des résultats (4 à 8) ;
- conclusions (9 et 10).

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Entourer la valeur conforme à votre jugement.

1. Questions pour l'évaluation

« *Les questions formulées pour l'évaluation du traitement par HIFU permettent d'apprécier l'effet du traitement par HIFU d'un cancer localisé de la prostate sur la survie et la qualité de vie (effets secondaires à long terme).* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

2. Recherche et sélection documentaire

« *La recherche et la sélection documentaires effectuées ont permis de recueillir une information utile pour répondre aux questions posées.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

3. Analyse des résultats de la littérature

« *L'analyse de l'information sélectionnée a permis d'extraire des données pertinentes pour répondre aux questions posées.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. Efficacité du traitement par HIFU en première intention curative sur la survie :
 « *Le degré de preuve de l'efficacité sur la survie spécifique ou sans récurrence (biochimique, locale ou métastatique) du traitement par HIFU en première intention curative est faible.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

5. Efficacité du traitement en première intention sur la tolérance (effets secondaires)
 « *Le degré de preuve d'une meilleure tolérance du traitement curatif du cancer localisé de la prostate (effets secondaires à long terme) est faible.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

6. Efficacité du traitement en rattrapage d'une récurrence locale postradiothérapie sur la survie
 « *Le degré de preuve de l'efficacité sur la survie spécifique ou sans récurrence (biochimique, locale ou métastatique) du traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie est faible.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

7. Efficacité du traitement en rattrapage sur la tolérance (effets secondaires)
 « *Le degré de preuve d'une meilleure tolérance du traitement curatif du cancer localisé de la prostate (effets secondaires à long terme) en rattrapage postradiothérapie est faible.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

8. Sécurité du traitement (complications périopératoires)
 « *La littérature montre que le traitement par HIFU s'accompagne de complications périopératoires à la fois peu fréquentes et peu sévères.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

9. Conclusion 1
 « *Les données actuellement disponibles permettent de proposer en routine (en dehors d'un cadre de recherche clinique quelle qu'elle soit) un traitement par HIFU en première intention curative d'un cancer localisé de la prostate.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

10. Conclusion 2
 « *Les données actuellement disponibles permettent de proposer en routine (en dehors d'un cadre de recherche clinique quelle qu'elle soit) le traitement par HIFU en rattrapage d'une récurrence locale postradiothérapie externe.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

XIX. COMPTE-RENDU DE LA RÉUNION DU GROUPE DE TRAVAIL ET RÉSULTATS DES QUESTIONNAIRES

Compte-rendu de la réunion du groupe de travail du 1^{er} juillet 2010 à Saint-Denis – La Plaine

Composition du groupe

Étaient présents à la réunion :

- quatre chirurgiens urologues (universitaires et non-universitaires, secteur public et privé, originaires de Paris et de province, membres de l'AFU) ;
- trois radiothérapeutes (universitaires et non-universitaires, secteur public et privé, originaires de Paris et de province) ;
- un médecin oncologue (non universitaire, originaire de Paris, membre de la LNCC) ;
- un médecin radiologue (universitaire, secteur public, originaire de province) ;
- un médecin généraliste (non-universitaire, secteur privé, originaire de Paris) ;
- un représentant d'association d'usagers (LNCC).
- un expert était excusé (la veille de la réunion) : 1 médecin oncologue.

Les experts ont été répartis autour de la table en évitant le regroupement par spécialité.

Mode d'interrogation du groupe

Principe général de la méthode utilisée : consensus formalisé d'experts ; cotation quantitative discontinue (échelles de Likert) par questionnaires individuels nominatifs.

1. Le groupe a été interrogé avant la réunion.

Un argumentaire bibliographique et des propositions, relatives à la revue de la littérature et aux indications du traitement par HIFU sous forme de questionnaire, comprenant une échelle numérique discontinue de 1 à 9, ont été envoyés à chaque participant.

Les réponses à ce questionnaire étaient attendues au plus tard la veille au soir de la réunion.

2. Pendant la réunion, le groupe a été interrogé par un nouveau questionnaire individuel, reprenant exactement les mêmes propositions. Ce questionnaire a été complété au décours immédiat de la discussion relative à la présentation des résultats de la littérature et du premier questionnaire précédant la réunion.

Ce second questionnaire a été analysé pendant la réunion (pause), et les principaux résultats (globaux) ont été transmis aux participants du groupe de travail.

3. Le groupe a alors été sollicité pour tenter d'élaborer des conclusions communes, constatant éventuellement les points de désaccords.

La discussion entre les participants a été libre, pour tenter de favoriser les échanges et négociations possibles entre les experts.

4. À la fin de la réunion du groupe de travail, un questionnaire d'autoévaluation a été rempli par chaque participant.

Le déroulement de la réunion a été enregistré (enregistrement audionumérique à usage interne), après l'accord des participants formulé oralement au début de la réunion.

5. Ce compte-rendu est validé par les participants experts et usager du groupe de travail.

Présentation des résultats de la littérature et discussion

Le plan de travail a été présenté aux participants experts et usager. L'importance de la déclaration des liens d'intérêts a été rappelée.

Tour de table des participants.

Présentation sommaire de la méthode : consensus formalisé d'experts, questionnaires, élaboration d'une conclusion commune relative aux points clés, questionnaire d'autoévaluation.

Présentation du document de travail et des principaux résultats de l'analyse de la littérature, avec :

- intitulé de la demande, indications, demandeur, attente et arguments du demandeur ;
- principe du traitement ;
- description du dispositif et réalisation pratique ;
- présentation de l'analyse de la littérature et de la démarche d'évaluation ;
- définitions des comparateurs : aucun standard de référence ; les alternatives thérapeutiques (comparateurs pour l'évaluation) sont gradées « recommandations » ou « options » (définies dans le document de travail) ;
- définitions des critères de jugement pour l'évaluation : des critères cliniques d'efficacité sur la survie ont été définis (standards) par l'AFU et la FNCLCC ; les effets secondaires et complications périopératoires ont été définis en faisant référence aux comparateurs utilisés (chirurgie et radiothérapie) ;
- formulation des questions pour la recherche et l'analyse documentaire ;
- recherche et sélection documentaire : rapports d'agence d'évaluation technologique, recommandations pour la pratique, revues systématiques, séries de cas publiées et non publiées (aucune étude comparative relative au traitement par HIFU n'est disponible jusqu'alors) ;
- présentation des résultats – tableaux comparateurs (alternatives) – conséquences sous formes de « bilans » dans les 2 indications respectives proposées : indications en première intention curative et en rattrapage postradiothérapie externe ;
- conclusions de l'analyse de la littérature : le degré de preuve de l'efficacité clinique est faible. Le traitement par HIFU est associé à des complications périopératoires, dont la fréquence et la sévérité varient en fonction de l'indication ;
- perspectives : recul supplémentaire et recherche clinique comparative nécessaires ; intérêts des études d'observation prospectives (correspondant au matériel de dernière génération) ; utilité du registre d'inclusions pour les complications associées au traitement ;

- présentation des résultats du questionnaire n° 1 (complétés et remis avant la réunion du groupe de travail).

Résultats au questionnaire n° 1 (complété avant la réunion)

Cinq questionnaires ont été analysés avant la réunion du groupe de travail. Sept questionnaires n'ont pas été complétés avant la réunion (2 questionnaires ont été transmis le jour de la réunion, et n'ont pas été analysés). (cf. *Document d'analyse des résultats des questionnaires*).

Compte tenu du nombre de questionnaires manquants, toutes les propositions ont fait l'objet d'une discussion pendant ou au décours de la présentation des résultats de la littérature.

Principaux points de discussion au cours de la présentation (résumé)

Un certain nombre de points ont été soulevés pendant la présentation, et ont donné lieu à une discussion entre les participants.

- **Comparateurs utilisés pour l'évaluation**

La surveillance active comme comparateur possible, en première intention curative, correspond davantage à une stratégie de prise en charge (traitement curatif différé). Une limite majeure de cette option est la demande de soins forte des patients avec un diagnostic de cancer. Le patient est acteur dans les décisions qui le concerne. Ce choix, en particulier, peut être difficile à assumer. Les patients comprennent l'information délivrée. L'information délivrée par les praticiens relative aux conséquences du traitement est éventuellement quantifiée.

En solution de rattrapage après radiothérapie externe, très peu d'alternatives sont proposées actuellement : la chirurgie (difficile dans ce contexte postirradiation) est en pratique exceptionnelle. Le gain de survie potentiel est cependant important, et rend plus « acceptables » des effets secondaires possibles sévères, associés à toutes les modalités de traitement curatif. Ces effets secondaires sont d'autant plus probables que la dose d'irradiation a été importante. Dans ce contexte où le bénéfice attendu sur la survie et les complications associées au traitement sont importants, le bilan d'extension est essentiel. La recherche de micrométastases par l'imagerie conduit à écarter les formes extensives de la maladie qui seront peu influencées par un traitement local. Il est important dans cette situation de rattrapage de définir des indications précises accessibles au traitement.

- **Efficacité sur la survie**

Le degré de preuve de l'efficacité du traitement par HIFU est faible. La recherche clinique est difficile dans ce contexte, et nécessite un recul important. Aucune étude comparative (essai clinique ou étude d'observations) n'est disponible à ce jour. On ne dispose que de séries de cas (descriptions de patients sélectionnés, tous exposés au traitement par HIFU). La plus grande partie de ces séries de cas a décrit l'utilisation d'un matériel qui n'est actuellement plus utilisé. L'objectif était en effet la nécessité d'un recul suffisant pour décrire les conséquences en termes de survie ; cependant, les contreparties plus fréquentes et plus sévères, associées à ces dispositifs moins élaborés (pas d'imagerie intégrée, réglages des ultrasons), ont « contaminé » les séries de cas publiées avec les effectifs les plus grands et le recul le plus important. En corollaire, le recul avec les nouvelles générations de dispositif est insuffisant sur la survie. Il est rappelé cependant que le contrôle tumoral local pourrait être associé à une réduction de la progression métastatique et de la mortalité spécifique (134).

En première intention curative, le bénéfice du traitement sur la survie est probable, mais non démontré pour aucune alternative de manière définitive, en particulier pour les patients les plus âgés... ; mais la demande de soins est forte.

En seconde intention de rattrapage postradiothérapie, le bénéfice attendu sur la survie est important, mais non démontré. L'intérêt du traitement par HIFU est d'autant plus grand que les alternatives curatives dans ce contexte sont en pratique limitées. La chirurgie est particulièrement difficile. Les indications d'un traitement curatif par HIFU devraient être restreintes à des patients sélectionnés (risque initial, bilan lors de la récurrence, taux de PSA ; l'interprétation d'un score de Gleason est difficile dans ce contexte, absence d'extension ganglionnaire et [micro] métastatique). Il est rappelé qu'un traitement hormonal seul s'accompagne d'effets secondaires importants. Le risque cardiovasculaire accru a été souligné. Il existe enfin un risque d'hormonorésistance. Le traitement local, chaque fois que possible, devrait être proposé.

- Complications associées au traitement

Les incidences et les conséquences des contreparties associées au traitement en première intention curative sont influencées par le type de matériel utilisé (progrès technologique majeur des nouvelles générations de dispositifs : « imagerie intégrée », c'est-à-dire acquise et restituée en temps réel, depuis 2005). Les fistules, recto-urétrales en particulier, devraient être exceptionnelles avec les solutions actuelles ; ces événements rares (moins de 1 % des patients) rapportés récemment (registre d'inclusions) pourraient être en rapport avec des erreurs techniques survenues au cours de la procédure (mobilité du patient, erreur d'appréciation de l'opérateur). Les incidences rapportées des complications sont « contaminées » par l'utilisation de matériel plus ancien correspondant aux séries de cas avec les plus grands reculs disponibles sur la survie. Il est noté que ce problème de « contamination » des résultats récents par des résultats plus anciens (favorisé par le recul nécessaire) existe avec toutes les alternatives thérapeutiques (radiothérapie et chirurgie) dans ce contexte. Il est remarqué que les comparaisons entre les différentes générations de matériel sont des comparaisons historiques ; le lien entre le matériel et les complications est supposé – hypothétique –, mais non établi.

La formation des opérateurs est essentielle. Un seuil d'activité (volume minimal) requis a été évoqué (non quantifié). Les solutions mobiles de traitement (utilisées sur une période de temps limitée dans un centre chirurgical) sont associées à une assistance technique (ce qui permettrait de réduire le risque).

Les données du registre sont importantes, en particulier pour mieux connaître les complications associées au traitement. La mise en place de ce registre s'est heurtée à certaines difficultés (financement, délai d'autorisation CNIL). Les données proviennent de quelques centres seulement, et des données manquantes ont été constatées ; ce qui limite l'interprétation possible des résultats. L'exhaustivité d'un registre d'inclusions est sa première qualité.

Il est noté qu'aucun dysfonctionnement matériel n'a été relevé par les experts utilisateurs jusqu'alors.

En pratique, l'ensemble des participants s'accorde pour conclure que les complications du traitement par HIFU en première intention curative ne sont pas plus fréquentes qu'avec les autres alternatives curatives. Les complications périopératoires dans ce contexte ne seraient pas plus fréquentes qu'après une simple RTUP.

En traitement de rattrapage, les paramètres de réglage spécifiques permettent de diminuer l'incidence des complications associées au traitement ; ainsi les résultats avec ou sans paramètres spécifiques (série lyonnaise, 2010, non publiée) sont : incontinence grades 2 et 3 : 19 % *versus* 39 % ; sphincter artificiel urinaire : 5 % *versus* 20 % ; fistule recto-urétrale : 0,4 % *versus* 9 % ; ostéite pubienne 2,5 % *versus* 4 % (NB : il s'agit de comparaisons de séries historiques). Ces complications sont, selon les experts présents, accessibles à un traitement.

À nouveau, la contamination des résultats récents, par les résultats des patients les plus anciens dans les séries correspondant à un matériel antérieur, est soulevée.

Les experts font remarquer que « l'on » exige des solutions nouvelles des niveaux de preuve que l'on n'a pas exigées des solutions plus anciennes. Le risque est de pénaliser à tort une technique utile et à fort potentiel de développement (la possibilité d'un traitement focal en particulier).

Les experts soulignent que le traitement par HIFU est une innovation technologique française.

On rappelle que les sociétés savantes elles-mêmes ont formulé des critères pour évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement dans ce contexte, et des standards répondant à ces critères. Un recul suffisant, des critères cliniques et une recherche clinique comparative, études d'observations éventuellement, sont indispensables.

Le risque d'écarter à tort un nouveau traitement efficace est d'autant plus inacceptable que l'histoire naturelle de la maladie est sévère.

Le décalage entre l'ingéniosité et la sophistication technologiques et la recherche clinique a été souligné.

- Perspectives

Pour les experts, le traitement par HIFU a une place dans la stratégie de prise en charge du cancer localisé de la prostate.

En première intention curative, cette place est encore mal définie. En rattrapage, cette place est relative au peu d'alternatives curatives, à la sévérité du pronostic en l'absence de traitement curatif dans les formes encore localisées, et à la difficulté du traitement de référence chirurgical de sauvetage.

Une démarche vers la qualité encadrant cette pratique (programme pilote, audits cliniques) pourrait compléter la tenue du registre d'inclusions (complications associées au traitement) soumis également à un contrôle de qualité.

À la fin de cette discussion, le questionnaire n°2 a été complété par les participants.

Les réponses à ce questionnaire ont été analysées pendant la pause-déjeuner.

Résultats au questionnaire n°2

(rempli individuellement pendant la réunion, après l'exposé des résultats de la littérature et la discussion autour de cette présentation)

Tous les questionnaires (n = 11) ont été complétés et analysés pendant la réunion. (cf. document d'analyse des résultats des questionnaires).

Analyse globale (relative à l'ensemble des participants) ; ces résultats globaux ont été présentés aux participants :

- Accord relatif sur les questions, la sélection documentaire et le faible degré de preuve d'efficacité sur la survie du traitement en première intention ;
- Désaccord du groupe sur la plus grande partie des propositions ;
- Si l'on enlève les valeurs extrêmes dans la lecture de ce second questionnaire, il existe un accord relatif sur l'analyse de la littérature, mais le désaccord persiste pour les autres propositions (degré de preuve de l'efficacité en rattrapage, de la meilleure tolérance et de la sécurité du traitement, et utilisation possible en routine du traitement par HIFU dans les 2 indications).

L'analyse des données relatives à l'efficacité, la sécurité, et l'utilisation en routine du traitement, par catégorie « professionnelle », a permis d'observer dans la limite des très petits effectifs disponibles :

- Parmi les chirurgiens urologues (4) :
 - o un accord fort pour constater le peu de complications et la faible sévérité de ces complications périopératoires (sécurité) du traitement par HIFU, et en faveur d'une utilisation du traitement par HIFU en routine en solution de rattrapage ;
 - o un accord relatif pour le faible degré de preuve de l'efficacité du traitement sur la survie, mais aussi sur l'utilisation possible du traitement en routine en première intention ;
 - o un désaccord sur la preuve de l'efficacité du traitement en rattrapage et la meilleure tolérance du traitement par HIFU ;
- Parmi les radiothérapeutes (3) :
 - o un accord fort sur le faible degré de preuve du traitement par HIFU sur l'efficacité sur la survie et la tolérance clinique du traitement en première intention ;
 - o un accord relatif sur le faible degré de preuve de l'efficacité sur la survie et la tolérance du traitement par HIFU en rattrapage, et sur la sécurité du traitement par HIFU ;
 - o un accord relatif en défaveur de l'utilisation en routine du traitement par HIFU ;
- Parmi les autres participants médecins et patient (4) :
 - o un accord fort sur le faible degré de preuve de l'efficacité du traitement en première intention ;
 - o un accord relatif en faveur de l'utilisation en routine en rattrapage ;
 - o un désaccord sur les autres propositions.

Analyse des désaccords relatifs à l'efficacité clinique, à la sécurité, et à l'utilisation en routine du traitement, par proposition.

L'analyse a été complétée par un test d'hypothèse non paramétrique (sommation des rangs de Kruskal – Wallis / Wilcoxon) ; H_0 : pas de différence entre les groupes ainsi définis : urologues – radiothérapeutes – autres participants ; l'interprétation est particulièrement prudente, compte tenu des très petits effectifs (*a priori* non représentatifs), et des comparaisons multiples augmentant le risque de première espèce.

Il existait un accord relatif sur le faible degré de preuve de l'efficacité clinique du traitement en première intention ; cf. *supra* :

- Preuve de la meilleure tolérance du traitement en première intention : désaccord commun (au sein de plusieurs catégories) ;
- Preuve de l'efficacité du rattrapage : désaccord commun ;
- Preuve de la meilleure tolérance du traitement de rattrapage : désaccord commun.

- Sécurité du traitement : désaccord entre les radiothérapeutes et les autres catégories ($p = 0,04$) ;
- Utilisation en première intention : désaccord entre les radiothérapeutes et les urologues ($p = 0,03$) ;
- Utilisation en rattrapage : désaccord entre les radiothérapeutes et les autres catégories ($p = 0,02$).

La comparaison des questionnaires avant et après la présentation n'était possible que pour 4 experts : 2 urologues (2 sur 4), radiothérapeute (1 sur 3), médecin généraliste (1/1) :

- Pour les urologues : consolidation vis-à-vis de la prescription en routine en faveur du traitement par HIFU en première intention (indécision avant et accord avec la proposition après présentation des résultats et discussion) ;
- Pour le radiothérapeute : consolidation vis-à-vis du degré de preuve faible de l'efficacité et de la tolérance du traitement de rattrapage par HIFU (indécision avant présentation des résultats et discussion, accord avec la proposition après) ;
- Pour le médecin généraliste : changement d'attitude vis-à-vis de la sécurité du traitement (accord avec la proposition d'événements peu fréquents et peu sévères, après présentation des résultats) et accord avec la proposition de prescription en routine en rattrapage après la présentation ; indécision après la présentation – discussion, sur la prescription en routine en première intention (pas d'accord avec la proposition avant).

On relevait donc une consolidation des positions de ces experts sur les propositions formulées.

Au total, avant la dernière partie de la discussion pour tenter de proposer une conclusion commune, les positions des experts étaient relativement tranchées par catégorie professionnelle, et opposaient radiothérapeutes et urologues sur la prescription en routine du traitement en première intention et avec l'ensemble des experts sur la prescription en routine en rattrapage.

À l'issue de la présentation des résultats du second questionnaire, et avant d'entreprendre les conclusions du groupe de travail, les questions ont été revues systématiquement pour éliminer un éventuel problème de compréhension. Certains aspects relatifs à la présentation documentaire figuraient à nouveau dans le dernier questionnaire (autoévaluation).

- En particulier, la question n° 3, relative à l'analyse de la littérature et à l'extraction des résultats, a été expliquée : tenter d'apporter *sans omission* et *sans biais* des réponses quantitatives de la littérature aux conséquences des alternatives (comparateurs).
- La position du traitement par HIFU, en première intention curative, a été également revue par les participants (question n° 9), à cette occasion. Un accord global a alors été formalisé pour mieux définir le patient cible (cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire) :
 - o Patient âgé de plus de 70 ans, éventuellement avec une comorbidité et une altération de la capacité fonctionnelle modérées (classification de Balducci (135)- = < 2 entre 70 et 75 ans, classification de Balducci-1 pour un patient de plus de 75 ans) et des signes fonctionnels urinaires ; le traitement par HIFU est alors d'autant plus acceptable que le patient est demandeur d'un traitement curatif. Une solution curative conservatrice (« crosse de hockey » : préservation des bandelettes vasculonerveuses et nerfs érecteurs) peut être proposée au patient en fonction du risque de récurrence et de la demande du patient.

Un traitement par HIFU était d'autant plus acceptable en première intention selon le groupe qu'il existe une option possible de 2^e ligne (radiothérapie).

Les contraintes du traitement (hospitalisation, anesthésie, sondage vésical) étaient acceptées dans ce contexte de cancer (usager).

Dans cette catégorie d'âge, il a été relevé que le dépistage individuel (patient asymptomatique) était prescrit souvent par le médecin généraliste.

Conclusions du groupe de travail

Après la phase d'analyse systématique des questions, les points clés de la discussion ont été revus pour élaborer les conclusions du groupe de travail. L'objectif était de définir l'avis du groupe d'experts en incluant la possibilité de désaccord.

Analyse de la littérature

Le groupe de travail s'est prononcé favorablement sur le caractère complet (conforme aux données acquises et sans biais de sélection documentaire).

Des restrictions étaient relatives à l'expression des résultats de la tolérance du traitement (mise en évidence insuffisante des différentes générations de matériels et réglages possibles), et vis-à-vis de la terminologie utilisée (« complications précoces et tardives » étaient préférées) ; la précision des définitions associées à certaines complications (rétention urinaire) a également été jugée insuffisante par les experts. (Des précisions seront apportées dans le texte du document.)

Efficacité (survie et tolérance) et utilisation clinique possible

Tableau de synthèse adopté par le groupe (proposé par un membre du groupe, radiothérapeute) :

Traitement par HIFU	Efficacité	Tolérance
Première intention curative	? *	= (/ Alternatives)
Rattrapage post-REXT	+ / Tt hormonal	+ (/ Prostatectomie radicale)

* Un accord est obtenu sur l'opportunité du traitement par HIFU pour un groupe de patients moins accessible à une option curative de référence (chirurgie ou radiothérapie).

Efficacité

En primo traitement, on ne peut pas conclure sur les données de la littérature. Les experts – urologues opérateurs –, à titre individuel, se prononcent sur l'efficacité du traitement. Des points de vue différents s'expriment sur la nécessité et la difficulté de la recherche clinique dans ce contexte. Une recherche clinique est souhaitée par tous les membres. Elle ne devrait pas être un obstacle à l'utilisation de cette technologie dans certaines conditions (définies ci-dessous).

Il en est de même en rattrapage, mais il existe peu d'alternatives thérapeutiques dans ce contexte, et le bénéfice attendu sur la survie est important.

Sécurité

En première intention curative, les complications périopératoires sont jugées peu fréquentes et peu sévères, en particulier avec la nouvelle génération de dispositifs de traitement (imagerie intégrée) et les conditions de mise en œuvre de cette technologie (formation des utilisateurs, charte d'utilisation, registre d'inclusions).

En rattrapage, les complications sont plus fréquentes et plus sévères, mais jugées plus acceptables, compte tenu du bénéfice important attendu sur la survie. Les réglages spécifiques adaptés à la situation (rattrapage postirradiation) associés à l'expertise du centre opérateur peuvent diminuer l'incidence et la sévérité des complications observées.

Utilisation clinique

L'utilisation du traitement par HIFU en première intention curative est proposée pour une catégorie de patients en tenant compte de l'âge, des comorbidités et de la capacité fonctionnelle, et des troubles mictionnels urinaires.

Les patients de ce groupe ont un cancer localisé de la prostate à risque faible ou intermédiaire et sont âgés de plus de 70 ans, éventuellement avec une comorbidité et une altération fonctionnelle modérées (classe de Balducci = < 2), et/ou des signes fonctionnels urinaires.

En ce qui concerne l'utilisation du traitement par HIFU en solution de rattrapage, le groupe retient l'indication d'un traitement par HIFU proposé 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, et en l'absence d'extension ganglionnaire ou métastatique (et micrométastatique).

Dans cette situation de rattrapage, une expertise du centre opérateur est souhaitée. Les critères retenus par le groupe pour définir un « centre expert » sont un seuil d'activité – volume minimal *unité de temps-1 (non déterminé par le groupe) –, en plus de l'encadrement habituel de la pratique par une charte d'utilisation associée à la formation, la tenue d'un registre d'inclusions et le suivi étroit de l'activité des centres (audit de pratique clinique).

Recherche clinique

La recherche clinique est indispensable, mais ne devrait pas être un frein à l'utilisation clinique. La promotion de cette recherche clinique est indispensable, et d'autant plus pertinente pour la collectivité qu'il s'agit d'une innovation technologique française.

L'AFU propose d'encadrer l'utilisation de cette technologie par la réalisation systématique d'audits cliniques. La nécessité de la qualité de la tenue du registre, associée à un contrôle de qualité, a été soulignée.

Document joint : Résultats des questionnaires GT-HIFU

- Résultats du questionnaire n°1, n = 5, globaux et par catégorie.
- Résultats du questionnaire n°2, n = 11, globaux et par catégorie.

Les zones ombrées des histogrammes (diagramme en bâtons plus exactement) correspondent aux catégories : urologues, radiothérapeutes, et autres participants.

- Comparaison des réponses (valeurs moyennes) par catégorie (urologues, radiothérapeutes, autres participants experts et usager).

L'axe des ordonnées représente la cotation (assimilée à une variable continue) ; l'axe des abscisses correspond aux items liés des questions efficacité, sécurité et utilisation dans chacune des 2 indications.

Il existe une différence significative (au seuil de 5 %) des réponses relatives à la sécurité et à l'utilisation clinique en routine du traitement par HIFU en fonction de la catégorie interrogée.

Résultats du questionnaire n°2

Ce questionnaire comprend trois parties correspondant respectivement aux items suivants :

- analyse documentaire (1 à 3) ;
- analyse des résultats (4 à 8) ;
- conclusions (9 et 10).

Zone claire : étendue.

Zone plus foncée, en corps gras : médiane *si* accord.

1. Questions pour l'évaluation

« *Les questions formulées pour l'évaluation du traitement par HIFU permettent d'apprécier l'effet du traitement par HIFU d'un cancer localisé de la prostate sur la survie et la qualité de vie (effets secondaires à long terme) ».*

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

2. Recherche et sélection documentaire

« *La recherche et la sélection documentaires effectuées ont permis de recueillir une information utile pour répondre aux questions posées ».*

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

3. Analyse des résultats de la littérature

« *L'analyse de l'information sélectionnée a permis d'extraire des données pertinentes pour répondre aux questions posées ».*

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. Efficacité du traitement par HIFU en première intention curative sur la survie

« *Le degré de preuve de l'efficacité sur la survie spécifique ou sans récurrence (biochimique, locale ou métastatique) du traitement par HIFU en première intention curative est faible.* » :

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

5. Efficacité du traitement en première intention sur la tolérance (effets secondaires)

« *Le degré de preuve d'une meilleure tolérance du traitement curatif du cancer localisé de la prostate (effets secondaires à long terme) est faible.* »

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

6. Efficacité du traitement en rattrapage d'une récidive locale postradiothérapie sur la survie

« *Le degré de preuve* de l'efficacité sur la survie spécifique ou sans récidive (biochimique, locale ou métastatique) du traitement par HIFU en rattrapage postradiothérapie *est faible* ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

7. Efficacité du traitement en rattrapage sur la tolérance (effets secondaires)

« *Le degré de preuve* d'une meilleure tolérance du traitement curatif du cancer localisé de la prostate (effets secondaires à long terme) en rattrapage postradiothérapie *est faible* ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

8. Sécurité du traitement (complications périopératoires)

« *La littérature* montre que le traitement par HIFU s'accompagne de complications périopératoires à la fois peu fréquentes et peu sévères ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

9. Conclusion 1

« *Les données actuellement disponibles* permettent de proposer en routine (en dehors d'un cadre de recherche clinique quelle qu'elle soit) un traitement par HIFU en première intention curative d'un cancer localisé de la prostate ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

10. Conclusion 2

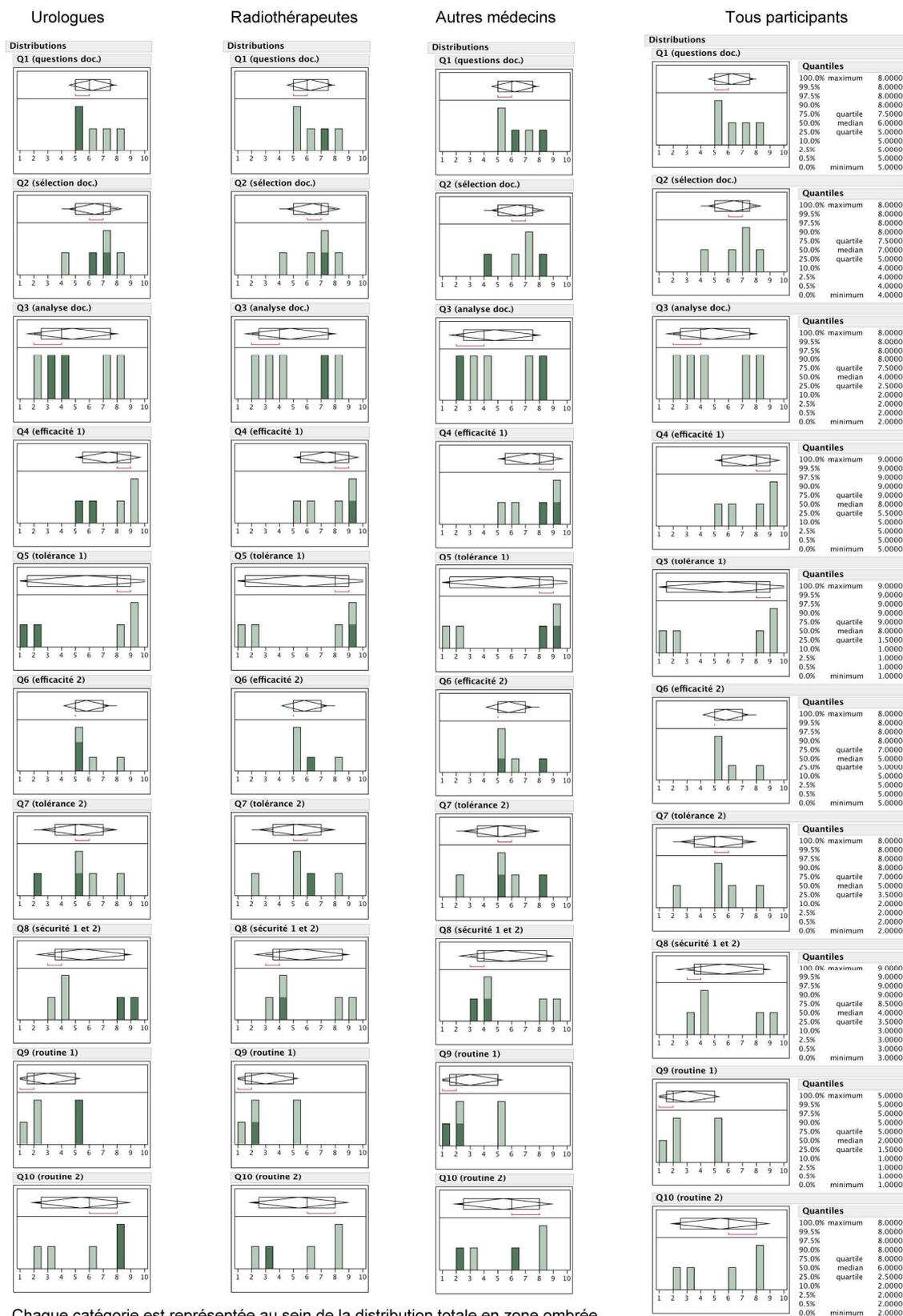
« *Les données actuellement disponibles* permettent de proposer en routine (en dehors d'un cadre de recherche clinique quelle qu'elle soit) le traitement par HIFU en rattrapage d'une récidive locale postradiothérapie externe ».

[1 : Pas du tout d'accord à 9 : Tout à fait d'accord]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

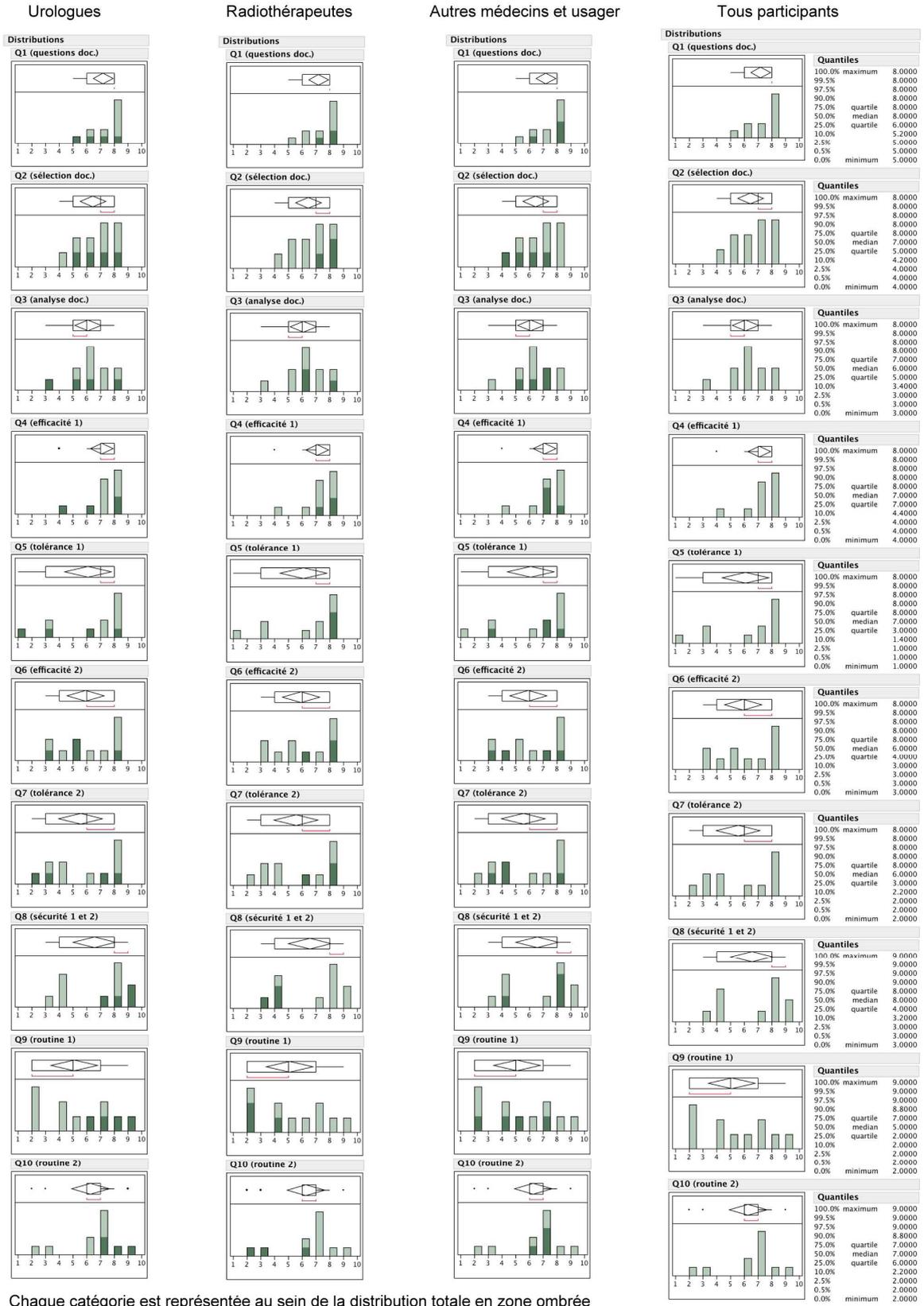
Illustrations des résultats aux questionnaires 1 et 2

Groupe de travail HIFU 01_07_2010, HAS, résultats du questionnaire N°1, n =5, globaux, et par catégorie (ombrée)



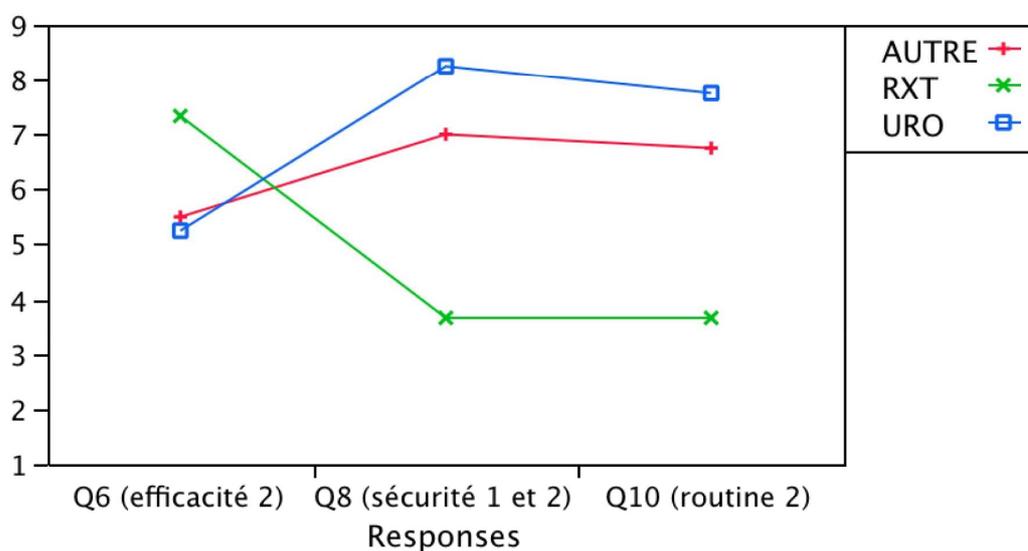
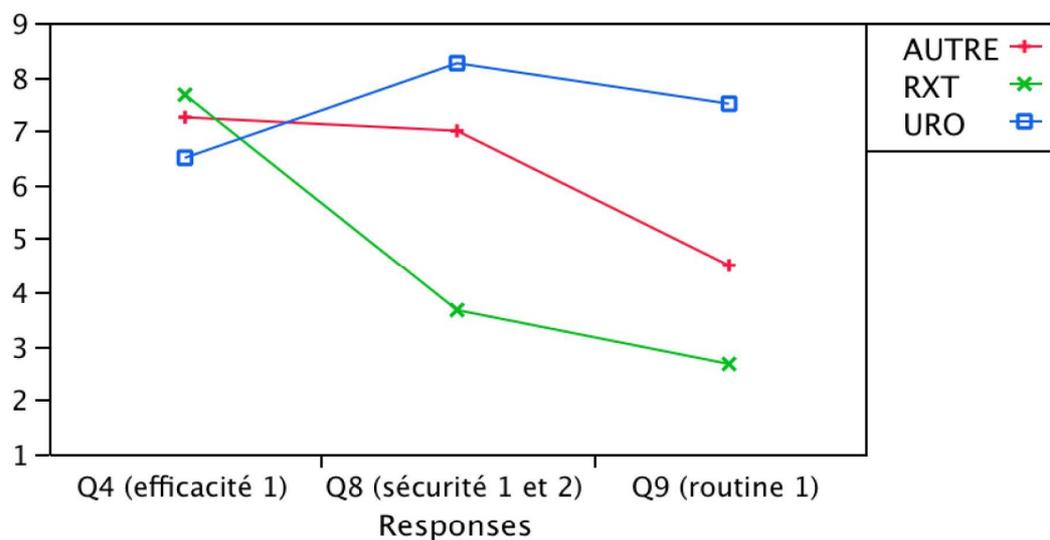
Chaque catégorie est représentée au sein de la distribution totale en zone ombrée

Groupe de travail HIFU 01_07_2010, HAS, résultats du questionnaire N°2, n =11, globaux, et par catégorie (ombrée)



Chaque catégorie est représentée au sein de la distribution totale en zone ombrée

Comparaisons des réponses (valeurs moyennes) par catégorie



Propositions (questions) :

Q4 et Q6 efficacité (1, 2) : Le degré de preuve est faible.

Q8 sécurité (1&2) : les complications péri -opératoires sont peu fréquentes et peu sévères.

Q9 et Q10 : Le traitement par HIFU peut être utilisé en routine.

[1 : désaccord avec la proposition ; 9 : accord avec la proposition]

NB : La variable étudiée est une variable ordinaire (échelle de 1 à 9)

L'estimation de moyennes est une approximation utilisée pour décrire les tendances.

URO : Chirurgiens urologues ; RXT : Radiothérapeutes oncologues ; « AUTRE » : Oncologue médical, radiologue, médecin généraliste, représentant de patients.

Résultats de la grille d'autoévaluation

10 réponses / 11 participants

Zone grisée : étendue.
En corps gras : médiane.

Revue de la littérature (argumentaire bibliographique)

1 L'avez-vous complètement lue ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu Partiellement Presque **Tout à fait**

2 Combien d'heures avez-vous passées à la lire ? : / _ / _ / _ **3** [1 ; 8]

3 Était-elle objective ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu Partiellement Presque **Tout à fait**

4 Était-elle informative ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu Partiellement **Presque** Tout à fait

5 À quel point a-t-elle influencé votre jugement ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu **Parfois** Souvent Très souvent

Cotation des propositions

6 Avez-vous jugé qu'il était facile de coter les propositions ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu **Modérément** Assez Très

7 La tâche demandée était-elle lourde à assumer ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu **Modérément** Assez Très

8 Les instructions étaient-elles claires ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu Partiellement **Assez Très**

9 Pensez-vous que vous étiez au mieux pour bien remplir le questionnaire (par ex. en raison de problèmes de fatigue ou de mémoire, de disponibilité, du format du questionnaire, etc.) ?

1-----2-----3-----4-----5
Pas du tout Peu Modérément **Presque** Tout à fait

10 Combien d'heures avez-vous passées pour coter les propositions ? : | _ | _ | _ **1** [0.2 ; 1]

Réunion de discussion des cotations

11 Le coordinateur a-t-il correctement dirigé la réunion ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu Modérément Suffisamment **Très**

12 En avez-vous retiré des informations ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu Partiellement **Suffisamment** Énormément

13 À quel point les arguments afférents aux propositions ont-ils été discutés ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu Moyennement **Suffisamment** Énormément

14 À quel point les cotations des autres membres ont-elles influencé la vôtre ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu **Modérément** Souvent Très souvent

15 À quel point la réunion a-t-elle influencé votre jugement ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu Modérément **Souvent** Très souvent

Impression globale

16 Pensez-vous que la procédure de consensus formalisé a permis d'obtenir un avis des participants utile pour la décision ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Mal Modérément **Beaucoup** Énormément

17 Êtes-vous satisfait d'avoir participé à ce travail ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu Modérément Assez **Très**

18 Cela correspond-il à ce que vous en attendiez ?

1-----2-----3-----4-----5
 Pas du tout Peu En partie **Presque** Tout à fait

Avez-vous des suggestions pour améliorer cette méthode de formalisation des avis des participants à un groupe de travail comme le vôtre ?

Délai de lecture documentaire suffisant.

Davantage de rigueur scientifique des experts sollicités.

XX. INAHTA CHECK-LIST* DU RAPPORT D'ÉVALUATION

Tableau 38. INAHTA Check-list.

Item	Yes	Partly	No			
Preliminary						
1. Appropriate contact details for further information ?	X					
2. Authors identified ?	X					
3. Statement regarding conflict of interest ?	X					
4. Statement on whether report externally reviewed ?			X			
5. Short summary in non-technical language ?	X					
Why ?						
6. Reference to the policy question that is addressed ?	X					
7. Reference to the research question(s) that is/are addressed ?	X					
8. Scope of the assessment specified ?	X					
9. Description of the assessed health technology ?	X					
How ?						
10. Details on sources of information and literature search strategies provided ?						
Search strategy	Databases	Year range	Language restriction	Primary data	Other kind of information resources	
Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Complete reference list of included studies	List of excluded studies	Inclusion criteria	Exclusion criteria			
Yes	No	Yes	No			
11. Information on basis for the assessment and interpretation of selected data and information ?						
Method of data extraction described ?	Critical appraisal method (for quality assessment of the literature) described ?	Method of data synthesis described ?	Results of the assessment clearly presented, e.g. in the form of evidence tables ?			
Yes	Yes	Yes	Yes			
Context ? (may or may not apply to each HTA)						
(Medico-) legal implications considered ?	Economic analysis provided ?	Ethical implications considered ?	Social implications considered ?	Other perspectives (stakeholders, patients, consumers) considered ?		
No	No	No	No	Partly		
What then ?				Yes	Partly	No
12. Findings of the assessment discussed ?				X		
13. Conclusions from assessment clearly stated ?				X		
14. Suggestions for further action ?				X		

* : The check-list has been completed by the author of the report.

XXI. ANALYSE ET PRINCIPAUX RÉSULTATS DES RAPPORTS D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE 2010

Tableau 39. Analyse des rapports d'évaluation technologique.

Rapports HTA – 2010		
Méthode (INAHTA HTA <i>check-list</i>)	HAS, 2010	LBI, 2010
Contacts (information complémentaire)	oui	oui
Auteurs	oui	oui
Information relative aux conflits d'intérêts	oui	oui
Relecture externe	non	non
Résumé non technique disponible	oui	non
Questions et contextes	oui	oui
Champ de l'évaluation	oui	oui
Description de la technologie	oui	oui
Sources d'information détaillées	oui	oui
Critères sélection des documents	oui	oui
Méthode d'analyse des documents	oui	oui
Présentation claire des conclusions	oui	oui
Interprétation des conclusions	oui	oui
Discussion des résultats de l'évaluation	oui	oui
Implications médico-légales	oui	non
Conclusions claires	oui	oui
Suggestion pour mesures ultérieures	oui	En partie
Résultats		
Indications du traitement évalué	1 et 2	1 et 2
Études sélectionnées	21 séries de cas (2 500 patients)	20 séries de cas (3 000 patients)
Qualité méthodologique des études	limites sérieuses	limites sérieuses
Recul disponible survie (1 et 2) *	8 ans / 7 ans	8 ans / 5 ans
-Survie globale, estimation (1 et 2) (%) †	92 (1), 81 (2)	83 (1), NR (2)
-Survie spécifique, estimation (1 et 2) (%) †	99 (1), 86 (2)	98 (1), NR (2)
-Survie sans métastase, estimation (1 et 2) (%) †	97 (1), 79 (2)	NA
Survie sans récurrence biochimique ou histologique (5 ans), estimation 1 et 2 (%)	75 (1), 50 (2)	69 (1), NR (2)
Rétention urinaire (%) (1 et 2) ‡	5 à 16	3 à 14
Infection urinaire (%) (1 et 2) ‡	2 à 15	2 à 58
Incontinence urinaire (%) (1 et 2) ‡	10 à 40	2 à 34

Tableau 39 (fin). Analyse des rapports d'évaluation technologique.

Rapports HTA – 2010		
Impuissance (%) ‡	50 à 60	1 à 77
Fistule recto-urétrale (%) (1 et 2) ‡	1 à 3	0 à 3
Conclusions		
Efficacité : niveau de preuve	faible	faible
Sécurité : niveau de preuve	intermédiaire	NR
Avis	Recherche clinique	Recherche clinique
Prise en charge	Limitée avec encadrement	NR

* 1 et 2 : Première et deuxième intentions curatives ; † : Seules les estimations des données de survie avec le recul respectif (selon l'indication) le plus grand sont rapportées ; ‡ : Les effets indésirables du traitement sont les valeurs les plus fréquemment rapportées dans les séries dans le rapport de la HAS, et l'étendue de ces valeurs dans la revue systématique du rapport LBI (74).

NDR : Cette analyse comparative des rapports a été établie après la rédaction des rapports respectifs (octobre 2010) et publication des résultats de la revue systématique (en anglais) du rapport autrichien. Les revues systématiques ont été réalisées sans concertation entre les agences pendant le déroulement des analyses respectives, et synthèses des résultats. Le rapport d'évaluation de la HAS a inclus des données non publiées en octobre 2010.

Les résultats et conclusions d'une revue systématique, élaborée dans le cadre de recommandations pour la pratique (75,76), sont comparables aux résultats et conclusions des rapports HTA ci-dessus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). II. Use in medical decision-making. *Am J Med* 1982;73(6):889-97.
2. GRADE Working Group, Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
3. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, *et al.* Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81.
4. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12(1):18-23.
5. Guérin S, Hill C. L'épidémiologie des cancers en France en 2010 : comparaison avec les Etats Unis. *Bull Cancer* 2010;97(1):47-54.
6. Remontet L, Belot A, Bossard N. Tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France et projections pour l'année en cours : méthodes d'estimation et rythme de production. *BEH* 2009;38.
7. Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S14-S19.
8. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
9. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer de la prostate – Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
10. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol* 2008;179(3):892-5.
11. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen I, Damhuis RA, Schroder FH, *et al.* Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(12):868-78.
12. Horwich A, Parker C, Kataja V, ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii45-6.
13. National Institute for Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer : diagnosis and treatment. London: National Collaborating Centre for Cancer; 2008.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer. Comparative effectiveness Review. N°13. Rockville: AHRQ; 2008.

15. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293(17):2095-101.
16. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2163-72.
17. European Association of Urology, Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, *et al.* Guidelines on prostate cancer. ARNHEM: EAU; 2010.
18. Poissonnier L, Murat FJ, Belot A, Bouvier R, Rabilloud M, Rouviere O, *et al.* Adénocarcinome prostatique en récurrence locale après radiothérapie exclusive : résultats du traitement par ultrasons focalisés. *Prog Urol* 2008;18(4):223-9.
19. Allen GW, Howard AR, Jarrard DF, Ritter MA. Management of prostate cancer recurrences after radiation therapy-brachytherapy as a salvage option. *Cancer* 2007;110(7):1405-16.
20. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR, Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor (CaPSURE). Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer* 2008;112(2):307-14.
21. Kimura M, Mouraviev V, Tsivian M, Mayes JM, Satoh T, Palascik TJ. Current salvage methods for recurrent prostate cancer after failure of primary radiotherapy. *BJU Int* 2010;105(2):191-201.
22. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for post-radiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer* 2007;110(7):1417-28.
23. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure. *J Urol* 2003;169(4):1320-4.
24. Gatta G, Zigon G, Buemi A, Coebergh JW, Colonna M, Contiero P, *et al.* Prostate cancer treatment in Europe at the end of 1990s. *Acta Oncol* 2009;48(6):867-73.
25. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Debré B. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Paris: Assemblée Nationale; 2009.
26. Poissonnier L. Indications, techniques and outcomes of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localized prostate cancer. *Ann Urol* 2007;41(5):237-53.
27. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Association française d'urologie. Recommandations pour la pratique clinique. Standards, options et recommandations. Prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate non métastatique. Bulletin de synthèse de veille. Paris: FNCLCC; 2006.
28. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, *et al.* A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347(11):781-9.
29. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, *et al.* Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(19):1977-84.

30. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, *et al.* Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1144-54.
31. Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995;172:65-72.
32. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. La prostatectomie radicale assistée par robot. Note informative. Montréal: AETMIS; 2010.
http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/phpwcm_s_filestorage/5804a62716cf6ac65e91aee4751079af.pdf
33. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, *et al.* Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002;347(11):790-6.
34. James ML. Prostate cancer (early). *Clin Evid (Online)* 2006;2006:1805.
35. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435-48.
36. Terakedis BE, Rossi PJ, Liauw SL, Johnstone PA, Jani AB. A Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry Analysis of Prostate Cancer Modality Time Trends by Age. *Am J Clin Oncol* 2010;33(6):619-23.
37. Institut national du cancer, Association française d'urologie, Société française de radiothérapie oncologique. Indications de la radiothérapie. *Cancer de la prostate*. Boulogne Billancourt: INCA; 2009.
38. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, *et al.* Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1028-33.
39. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982;128(3):502-4.
40. 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;177(3):932-6.
41. Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, Fuks Z, Zhang Z, Yamada Y, *et al.* Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1508-13.
42. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821-7.
43. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, *et al.* Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841-50.

44. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 4(CD006019).
45. Sommers BD, Beard CJ, D'Amico AV, Dahl D, Kaplan I, Richie JP, *et al.* Decision analysis using individual patient preferences to determine optimal treatment for localized prostate cancer. *Cancer* 2007;110(10):2210-7.
46. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, *et al.* Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330(4):242-8.
47. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of followup. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;153(5):1580-6.
48. Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006;176(2):439-49.
49. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, *et al.* Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302(11):1202-9.
50. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(1):126-31.
51. American Urological Association. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. Washington: AUA; 2007. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf>
52. Soulié M, Beuzeboc P, Cornud F, Eschwege P, Gaschignard N, Grosclaude P, *et al.* *Cancer de la prostate*. *Prog Urol* 2007;17(6):1159-230.
53. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Association française d'urologie. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique. Paris: FNCLCC; 2001.
54. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Weber B, Robinson JW, Brasher PM, *et al.* Role of transrectal ultrasound guided salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(3):235-42.
55. Shelley M, Wilt TJ, Coles B, Mason MD. Cryotherapy for localised prostate cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 3(CD005010).
56. El Hayek OR, Alfer W, Jr., Reggio E, Pompeo AC, Arap S, Lucon AM, *et al.* Prostate cryoablation: prospective analysis comparing high- and low-risk prostate cancer outcomes. *Urol Int* 2008;81(2):186-90.
57. Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, Hamilton AS, Hunt WC, Collins MM. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am J Med* 2006;119(5):418-25.

58. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, *et al.* Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250-61.
59. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG, Kattan MW. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. *Cancer* 2008;113(11):3075-99.
60. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):878-87.
61. Sutcliffe P, Hummel S, Simpson E, Young T, Rees A, Wilkinson A, *et al.* Use of classical and novel biomarkers as prognostic risk factors for localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2009;13(5).
62. National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Washington (DC): NCCN; 2010. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf
63. Boukaram C, Hannoun-Levi JM. Management of prostate cancer recurrence after definitive radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2010;36(2):91-100.
64. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002;168(2):530-5.
65. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97(4):1127-33.
66. Paparel P. Prostatectomie de rattrapage après échec de radiothérapie externe pour cancer de la prostate localisé : enquête de pratique, indications, morbidité et résultats. Travail du CCAFU sous-comité prostate. *Prog Urol* 2010;20(5):317-26.
67. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swanson GP, *et al.* Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2-10.
68. Pisters LL, Leibovici D, Blute M, Zincke H, Sebo TJ, Slezak JM, *et al.* Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182(2):517-25.
69. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Evaluation des certains nouveaux traitements du cancer de la prostate et de l'hypertrophie bénigne de la prostate. KCE reports 89B. Bruxelles: KCE; 2008. <http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=1670>
70. Ludwig Boltzmann Institut Health Technology Assessment. Hochintensiver fokussierter ultraschall (HIFU) zur behandlung des prostatakarzinoms. Systematischer review. Wien: LBI-HTA; 2010. http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf
71. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2003. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272237/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-lhypertrophie-benigne-de-la-prostate

72. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques. Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité du cancer localisé de la prostate (dispositif médical Ablatherm®). Paris: CEDIT; 2004.
73. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Ultrasons focalisés de haute intensité pour le cancer de la prostate. Tour d'horizon des technologies de la santé 2006;4.
74. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer [prépublication en ligne]. *Eur Urol* 2010.
75. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winquist E, *et al.* High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a practice guideline. *Can Urol Assoc J* 2010;4(4):232-6.
76. Lukka H, Waldron T, Chin J, Mayhew L, Warde P, Winquist E, *et al.* High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review [prépublication en ligne]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010.
77. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, *et al.* Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. *Eur Urol* 2010.
78. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
79. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, Burnand B, Lacalle JR, Lazaro P, *et al.* The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica (Ca): RAND; 2010.
80. Ibargoyen Roteta N, Gutierrez Ibarluzea I, Rico Iturrioz R, Lopez Argumedo M, Reviriego Ridrigo E, Cabriada Nuno JL, *et al.* The GRADE approach for assessing new technologies as applied to apheresis devices in ulcerative colitis [prépublication en ligne]. *Implementation Science* 2010;5(48).
81. National Institute for Clinical Excellence. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. London: NICE; 2005.
82. Shoji S, Nakano M, Nagata Y, Usui Y, Terachi T, Uchida T. Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: A prospective study. *Int J Urol* 2010;17(8):715-9.
83. Pasticier G, Chapet O, Badet L, Ardiét JM, Poissonnier L, Murat FJ, *et al.* Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results. *Urology* 2008;72(6):1305-9.
84. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, *et al.* Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55(3):640-7.
85. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, *et al.* High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205-13.
86. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer--a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927-34.

87. Hummel S, Paisley S, Morgan A, Currie E, Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2003;7(33).
88. Schwartz D, Flamant R, Lellouch J. L'essai thérapeutique chez l'homme. Paris: Flammarion; 1981.
89. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, *et al.* High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009;104(8):1058-62.
90. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, par voie rectale. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2003.
91. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network, Australian safety and efficacy register of new interventional procedures surgical, Royal Australasian College of Surgeons. Sonablate® 500 system for prostate cancer. Horizon scanning technology prioritising summaries. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing; 2009.
92. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Le Traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité. Note informative. Montreal: AETMIS; 2009.
93. BC Cancer Agency. High Intensity Focus Ultrasound for Prostate Cancer. Vancouver: BCCA; 2008.
<http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/08EA1C8E-4345-4C7E-A83A-1F84853A1C27/34516/HIFUreport2009Feb4.pdf>
94. Cancer Care Ontario, Action Care Ontario. High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: Guideline Recommendations. CCO; 2009.
<http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=47394>
95. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999;161(1):156-62.
96. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14(6):519-28.
97. 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(2):124-9.
98. Poissonnier L, Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Pangaud C, *et al.* Résultats du traitement par ultrasons focalisés transrectaux du cancer localisé de la prostate (120 patients avec PSA 10 ng/ml). *Prog Urol* 2003;13(1):60-72.
99. Gelet A, Poissonnier L, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lyonnet D, *et al.* Traitement par ultrasons focalisés du cancer localisé de la prostate : résultats carcinologiques et pronostic sexuel. *Andrologie* 2003;13(3):242-51.
100. Rebillard X, Gelet A, Davin JL, Soulie M, Prapotnich D, Cathelineau X, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *J Endourol* 2005;19(6):693-701.

101. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, *et al.* Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381-7.
102. Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2265-7.
103. Chaussy CG, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14(3):293-9.
104. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years. *Mol Urol* 2000;4(3):179-82.
105. Chaussy C, Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):248-52.
106. Kiel HJ, Wieland WF, Rossler W. Local control of prostate cancer by transrectal HIFU-therapy. *Arch Ital Urol Androl* 2000;72(4):313-9.
107. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004;63(2):297-300.
108. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Wild PJ, Wieland WF, Walter B. Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. *World J Urol* 2006;24(5):585-90.
109. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, *et al.* First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1194-201.
110. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le DA, *et al.* High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17(8):673-7.
111. Misrai V, Roupret M, Chartier-Kastler E, Comperat E, Renard-Penna R, Haertig A, *et al.* Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 2008;26(5):481-5.
112. Ficarra V, Antoniolli SZ, Novara G, Parisi A, Fracalanza S, Martignoni G, *et al.* Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(6):1193-8.
113. Maestroni U, Ziveri M, Azzolini N, Dinale F, Ziglioli F, Campaniello G, *et al.* High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): a useful alternative choice in prostate cancer treatment. Preliminary results. *Acta Biomed* 2008;79(3):211-6.
114. Koch MO, Gardner T, Cheng L, Fedewa RJ, Seip R, Sanghvi NT. Phase I/II trial of high intensity focused ultrasound for the treatment of previously untreated localized prostate cancer. *J Urol* 2007;178(6):2366-70.
115. Challacombe BJ, Murphy DG, Zakri R, Cahill DJ. High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up. *BJU Int* 2009;104(2):200-4.

116. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Callearly J, *et al.* High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer* 2009;101(1):19-26.
117. Mearini L, D'Urso L, Collura D, Zucchi A, Costantini E, Formiconi A, *et al.* Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience. *J Urol* 2009;181(1):105-11.
118. Ripert T, Azemar MD, Menard J, Bayoud Y, Messaoudi R, Duval F, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localized prostate cancer: review of technical incidents and morbidity after 5 years of use. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(2):132-7.
119. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO, Ishii D, Minei S, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 2002;59(3):394-8.
120. Uchida T, Baba S, Irie A, Soh S, Masumori N, Tsukamoto T, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study. *Acta Urol* 2005;51(10):651-8.
121. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;97(1):56-61.
122. Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, Shoji S, Nagata Y, Hyodo T, *et al.* Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2006;13(3):228-33.
123. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. The effect of neoadjuvant androgen suppression on prostate cancer-related outcomes after high-intensity focused ultrasound therapy. *BJU Int* 2006;98(4):770-2.
124. Sumitomo M, Hayashi M, Watanabe T, Tsugawa M, Noma H, Yamaguchi A, *et al.* Efficacy of short-term androgen deprivation with high-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer in Japan. *Urology* 2008;72(6):1335-40.
125. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, *et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. *Int J Urol* 2009;16(11):881-6.
126. Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y, Ide H, Horie S. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):192-9.
127. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(4):439-43.
128. Li LY, Yang M, Gao X, Zhang HB, Li JF, Xu WF, *et al.* Prospective comparison of five mediators of the systemic response after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer. *BJU Int* 2009;104(8):1063-7.
129. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouviere O, Curiel L, *et al.* Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63(4):625-9.

130. Poissonnier L. Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy : Results of high intensity focused ultrasound. Prog Urol 2008;18(4):223-9.

131. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, Scott R, Illing R, Freeman A, *et al.* The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. BJU Int 2008;102(7):786-92.

132. 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(4):223-7.

133. Mearini L, Porena M. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: Past, present, and future. Indian J Urol 2010;26(1):4-11.

134. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, Scardino P, Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. J Urol 2008;179(4):1368-73.

135. Balducci L. New paradigms for treating elderly patients with cancer: the comprehensive geriatric assessment and guidelines for supportive care. J Support Oncol 2003;1(4 Suppl 2):30-7.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN 978-2-11-128295-7