

Cancer de la prostate, vers des traitements à la carte

Paris, le 05 avril 2017 • **Le traitement du cancer de la prostate expose à des effets secondaires sur le plan sexuel, urinaire, voire digestif. Le développement de traitements ciblant uniquement la tumeur vise à réduire ces effets (techniques focales). Quatre d'entre eux ont été présentés aux dernières Journées des Innovations Techniques et Technologiques en Urologie. Les progrès de l'imagerie per-opératoire devraient permettre une utilisation optimisée de ces approches.**

Des techniques focales, pour quoi faire ?

Lorsqu'une tumeur de la prostate est localisée est-il nécessaire de traiter l'ensemble de la glande, au risque d'entraîner des effets secondaires ?

Cette question a conduit à **l'apparition de méthodes d'intervention beaucoup plus ciblées, les traitements focaux**. Ces approches ont été présentées aux JITTU car elles doivent leur développement aux avancées technologiques récentes, et notamment aux progrès en imagerie. La cryothérapie et la curiethérapie focalisées, le HIFU "focal One" et la photothérapie Tookad (VTP) ont pour avantage de **préserver la partie saine de la prostate**. Ces méthodes semblent très intéressantes. Leurs résultats à court terme sont encourageants pour des malades très sélectionnés. Elles doivent néanmoins encore prouver leur capacité à éradiquer le cancer aussi efficacement que les traitements de toute la prostate.

La congélation, gare aux temps de latence !

La **cryothérapie focale** consiste à "congeler" la tumeur. *"Le refroidissement commence à l'extérieur de la cellule"*, explique le Pr Bernard Malavaud, chirurgien au CHU de Toulouse-Rangueil. Des cristaux de glace se créent et viennent blesser la membrane de la cellule. Les vaisseaux eux-mêmes sont congelés ce qui entraîne des microhémorragies et une ischémie de la zone traitée.

En pratique :

*La cryothérapie se fait au moyen d'aiguilles de longueurs différentes, insérées dans la prostate par voie sagittale transpérinéale. La congélation se fait autour des aiguilles. La technique permet de traiter des tumeurs de forme complexe. Une séance de cryothérapie comporte trois phases : **congélation / réchauffement / recongélation**. Elle dure environ 40 mn.*

Le recours à deux cycles de refroidissement au lieu d'un seul offre la même efficacité avec des températures moins basses. L'utilisation de congélations moins intenses permet de mieux monitorer l'opération et d'arrêter le processus au bon moment (avec moins de risques de congeler des territoires sains ou des zones sensibles). Au final, l'intervention est beaucoup plus précise.

"Quand on arrête la cryothérapie, la température continue de diminuer car cette énergie a une véritable inertie. Il faut donc anticiper la courbe de décroissance de la température pour interrompre la congélation avant de risquer d'atteindre un organe critique comme le rectum", souligne le Pr Malavaud. La cryothérapie nécessite donc impérativement un "plan de traitement" qui tient compte des différents **temps de latence** (pour congeler, pour arrêter le processus, pour réchauffer...)

La cryothérapie détruit les tissus mais conserve les trames protéiques. *"Cela favorise la cicatrisation",* avertit le spécialiste. S'il reste des cellules tumorales en périphérie de la zone congelée, ces cellules trouvent alors le milieu idéal pour proliférer. D'où l'importance de bien poser l'indication et surtout de déterminer avec précision la taille et le volume de la zone traitée et de bien calculer les marges.

Mettre la prostate en lumière, mais pas le rectum !

Ce sont aussi des aiguilles qu'utilise la **photothérapie (VTP)**, mais celles-ci véhiculent de **l'énergie lumineuse**. La destruction de la tumeur se fait en combinant le laser (dans des longueurs d'ondes proches de l'IR) et une drogue photosensibilisante mise au point par l'institut Weizman en Israël (Tookad).

De toutes les méthodes de traitement de la prostate, celle-ci est **la plus récente**. Tookad est une solution injectable, qui rend les **cellules sensibles à la lumière**. Son effet dure plusieurs heures.

"Il faut avoir une très belle vue de la prostate", explique le Pr Abdel Rahmène Azzouzi, du CHU d'Angers. *"Dans une intervention classique, l'installation du patient compte pour 50 % de la séance, ici c'est au moins 80 %".* Le repérage par ultrasons (brachystepper) est notamment fondamental. Tout comme le calibrage des fibres optiques qui vont ensuite transmettre l'énergie lumineuse. *"Chaque fibre doit être calibrée de façon à apporter la bonne dose de lumière"*

En pratique :

Chaque aiguille est reliée à une fibre optique. Le traitement recourt en moyenne à 10, 12 ou 16 aiguilles selon la taille de la tumeur à détruire. "On illumine pendant 22 mn et 15 secondes. La synergie entre le produit photosensibilisant et l'illumination entraîne une vaso-occlusion, qui à son tour affame la tumeur et provoque sa nécrose".

L'avantage principal de la photothérapie Tookad (VTP) est sa **précision** : *"Pour chaque centimètre de fibre optique nous obtenons 1,3 de tissu nécrosé exactement, le long de la fibre"*.

Cet avantage est aussi un inconvénient : *"Il faut bien scotcher les fils de la sonde d'échographie pour qu'elle reste en place. Si le patient bouge ou si la sonde se déplace, il faut replacer les fibres optiques. Car on travaille au millimètre près"*.

Second risque : atteindre d'autres organes car le produit photosensibilisant a été diffusé dans tout le corps. On le retrouve notamment au niveau du rectum. Il convient donc d'installer un moniteur de lumière pour vérifier pendant tout le temps de la séance que les zones fragiles, et notamment le rectum, ne sont pas exposées à la lumière. En tout état de cause l'organe à protéger ne doit jamais être exposé à plus de 13 mW/cm.

Focalisés et localisés, les ultrasons ciblent juste

Les **ultrasons focalisés de haute intensité** (HIFU) permettent de détruire par la chaleur des tumeurs sans léser les organes environnants.

Le traitement "Focal one" adapte cette méthode aujourd'hui bien connue **en la couplant à un robot**. À partir d'images diagnostiques préalables (IMR, échographie 3D...), le chirurgien planifie, sur le robot, la zone à traiter.

"Cette méthode nécessite un diagnostic extrêmement précis", avertit le Pr Sébastien Crouzet, du CHU de Lyon. Avant l'intervention, l'IRM identifie les cibles. Celles-ci sont ensuite biopsiées. **Le résultat des biopsies est intégré au programme de la machine.**

"Une fois la fusion des données réalisée il faut vérifier la qualité de cette fusion car il peut y avoir des "aberrations". Nous disposons d'un système de contrôle pour voir si la fusion est de bonne qualité et la corriger si ce n'est pas le cas."

Le traitement est conformationnel, grâce à une **sonde de focalisation dynamique** capable de faire varier la hauteur de la focale et faire des tirs de différentes formes.

Pendant l'intervention, toutes les données acquises avant le traitement sont fusionnées avec des images échographiques 3D en temps réel. Il est ainsi possible d'ajuster en permanence les tirs, notamment si le patient bouge ou si sa prostate gonfle. *"Tout est synchronisé sur l'écran."*

L'imagerie per-opératoire permet de suivre de façon précise l'évolution de l'intervention et notamment de voir les zones nécrosées au fur et à mesure de leur destruction. *"On peut fusionner l'échographie de contraste montrant les nécroses visibles et les données de l'IRM 3D et des biopsies pour voir si la zone ciblée a bien été totalement couverte"*

Des grains qui sèment la mort

Le principe de la **curiethérapie** consiste à implanter des grains d'iode 125 radioactifs directement dans la prostate malade pour la détruire. Les grains émettent des rayons pendant 6 à 12 mois, jusqu'au moment où ils ont perdu leur radioactivité. La **curiethérapie focale** repose sur la même technique, mais de façon encore plus localisée puisqu'on souhaite **ne détruire que la zone malade**. Le choix de l'implantation des grains et de la dosimétrie de chaque grain est décidé en fonction du volume et du type de tumeur.

Ce n'est que récemment que les radiothérapeutes ont envisagé la possibilité d'une curiethérapie focale. *"Le virage du focal a été assez tardif pour la curiethérapie comparativement aux autres approches"*, note le Pr Xavier Cathelineau, chef du département d'urologie à l'Institut mutualiste Montsouris à Paris (IMM).

À partir de 2010, le Pr Jean-Marc Cosset, qui totalise à lui seul plus de 3 600 curiethérapies, s'est lancé dans la curiethérapie focale, pour des patients atteints de tumeurs locales. Une première étude préliminaire pilote a montré la **toxicité rectale très faible de la curiethérapie focale comparativement à la curiethérapie globale**. De même, la **récupération sexuelle était-elle bien améliorée**. Le traitement était réalisé dans les deux cas, par le même opérateur.

Aujourd'hui l'institut a implanté plus de 50 patients en focal avec un suivi moyen de l'ordre de 2 années. Le recul est encore insuffisant pour en tirer des conclusions.

Des traitements personnalisés

Ces quatre méthodes permettent de **préserver au maximum le tissu prostatique et de réaliser des traitements à la carte**. Quelques études ont néanmoins montré que les thérapies focales étaient **parfois insuffisantes**. Ainsi, pour la cryothérapie, les différentes séries étudiées estiment le taux de retraitement entre 4 et 18 %.

La qualité du diagnostic, et notamment de l'imagerie en amont de l'intervention et pendant son déroulement ainsi que celle des biopsies ciblées sont essentielles au bon déroulement de ces interventions. Les experts soulignent la nécessité d'une excellente collaboration entre l'urologue et le radiologue avant, pendant et après le traitement.

Il existe peu d'études comparant chacune des quatre techniques. Une enquête préliminaire réalisée il y a 3 ans sous la direction du Dr Eric Barret et portant sur quelque 600 cas, suggérait des résultats comparables sur le PSA et l'IPSS. Mais on manque encore de recul. Et en trois ans, chacune de ces 4 approches a beaucoup évolué.

Dans la pratique, les urologues suggèrent que pour les lésions de la zone antérieure de la prostate, la cryothérapie pourrait avoir une très bonne efficacité. Pour les lésions de la base et les lésions post-basales les ultrasons seraient indiqués. Enfin la curiethérapie focale serait à privilégier pour les lésions de l'Apex.

On s'attend donc à ce que dans les années à venir, **le choix de la technique soit directement corrélé à la localisation de la tumeur.**

L'étude Zelefsky (en cours) devrait permettre de répondre à ces questions.

En résumé

- Les thérapies focales ont été développées pour traiter des tumeurs localisées de la prostate chez des malades très sélectionnés.
- Le diagnostic préalable doit être précis. La qualité de l'imagerie préopératoire et per-opératoire est essentielle pour être assuré que l'ensemble de la tumeur est bien éradiqué.
- La notion de "marge" est cruciale.
- Ces approches permettent de préserver la partie saine de la glande et de limiter les effets secondaires.
- Pour des patients bien choisis elles semblent avoir la même efficacité que des approches plus radicales.
- Le recul est néanmoins insuffisant pour émettre des recommandations précises.

À propos des JITTU

Les 5èmes Journées des innovations techniques et technologiques en urologie (JITTU) se sont tenues du 9 au 11 mars, à Paris. Parmi les thèmes de cette année : les jardins du futur, la fusion d'images, le traitement focal, la salle d'opération de demain.

À propos de l'AFU

L'Association Française d'Urologie est une société savante représentant plus de 90 % des urologues exerçant en France (soit 1 133 médecins). Médecin et chirurgien, l'urologue prend en charge l'ensemble des pathologies touchant l'appareil urinaire de la femme et de l'homme (cancérologie, incontinence urinaire, troubles mictionnels, calculs urinaires, insuffisance rénale et greffe), ainsi que celles touchant l'appareil génital de l'homme. L'AFU est un acteur de la recherche et de l'évaluation en urologie. Elle diffuse les bonnes pratiques aux urologues afin d'apporter les meilleurs soins aux patients, notamment via son site internet urofrance.org et un site dédié aux patients urologie-sante.fr.