



Note informative

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

SOMMAIRE

Au premier rang des nouveaux cas (4 400) et au troisième (870) pour la mortalité par cancer chez l'homme au Québec, le cancer de la prostate serait localisé dans près de la moitié des nouveaux cas si les tendances récentes aux États-Unis demeuraient applicables à la population québécoise. Diverses technologies, notamment les ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI), tentent depuis quelques années de détruire de façon peu ou non effractive ces cancers localisés et diminuer bon nombre des effets indésirables observés après les interventions courantes portant atteinte à la qualité de vie.

En 2003 et en 2005, Santé Canada a homologué des systèmes d'UFHI pour le traitement du cancer de la prostate. Deux systèmes concurrents sont présentement disséminés dans quelques cliniques privées ailleurs au Canada et, depuis avril dernier, au RocklandMD, centre privé de médecine et de chirurgie situé à Mont-Royal, sur l'île de Montréal, au Québec.

En réaction à cette annonce, la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé en mai dernier à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé de livrer en juin un état de la situation sur les données probantes étayant l'utilisation des UFHI pour traiter le cancer de la prostate.

La présente note informative regroupe succinctement les positionnements récents d'associations professionnelles et d'organismes d'évaluation des technologies de la santé, les constats dégagés à partir de revues et d'études publiées par la suite ainsi qu'un aperçu des essais cliniques en cours.

Ce tour d'horizon mène à la conclusion que la technologie des UFHI appliquée au traitement du cancer de la prostate apparaît prometteuse à divers égards, mais ne peut s'appuyer à l'heure actuelle sur des données probantes quant à la qualité de vie et la survie des patients à long terme. L'évaluation de cette technologie devra se poursuivre dans le cadre d'essais cliniques bien structurés.

Une note informative est une évaluation qui dégage les constats majeurs d'une analyse rigoureuse de la documentation scientifique, complétée, si nécessaire, par l'examen d'enjeux contextuels bien définis. Une note informative repose sur une recherche documentaire ciblée, le rassemblement de renseignements contextuels pertinents et quelquefois la consultation de quelques experts. Ce type de document ne fait habituellement pas l'objet d'un examen critique par des lecteurs externes, mais est présenté aux membres du Conseil de l'AETMIS pour information ou approbation.

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction	1
2. Cancer prostatique et traitements ...	1
3. Objectifs et stratégies	
méthodologiques	2
3.1 Objectifs	3
3.2 Stratégies méthodologiques ...	3
4. Résultats	3
4.1 Appareils homologués au	
Canada	3
4.2 Positionnement d'associations	
professionnelles	5
4.3 Positionnement d'organismes	
d'évaluation	6
4.4 Revue systématique	8
4.5 Autres revues	11
4.6 Comparaison entre Ablatherm®	
et Sonablate®	13
4.7 Essais cliniques	14
4.8 En bref	14
5. Discussion	15
6. Conclusions	16
Annexe : Essais cliniques	17
Références	21

RÉALISATION

La présente note informative a été préparée par François Pierre Dussault, Ph. D. (biologie moléculaire), chercheur consultant à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

La relecture a été effectuée par D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique, Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, et D^r Gilles Pineau, coordonnateur de l'Unité d'évaluation en oncologie à l'AETMIS.

18 juin 2008

Québec

1. INTRODUCTION

À la suite de l'annonce du 1^{er} avril 2008 indiquant qu'un centre privé de médecine et de chirurgie, RocklandMD, situé à Mont-Royal, sur l'île de Montréal, offre pour 22 000 \$ un traitement du cancer localisé de la prostate au moyen d'ultrasons focalisés de haute intensité (UFHI)¹, la Direction de la lutte contre le cancer (DLCC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a adressé le 2 mai 2008 à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) une demande d'évaluation. La DLCC demandait à l'AETMIS de se prononcer « sur la validité des preuves scientifiques actuellement disponibles au regard de cette technologie ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité reliées à l'utilisation de cette technologie pour le traitement du cancer de la prostate ». La réponse était attendue pour la mi-juin 2008.

La stratégie d'évaluation adoptée par l'auteur dans le présent dossier a été conçue en fonction du court laps de temps accordé à la préparation de la réponse. Ainsi, en lieu et place d'une revue systématique des publications pertinentes et de l'élaboration de grilles d'évaluation des données probantes, la recension des écrits a ciblé dans un premier temps les positionnements récents d'associations professionnelles et d'organismes d'évaluation des technologies de la santé qui ont formulé des avis, des recommandations ou des lignes directrices sur le recours aux UFHI dans le traitement du cancer de la prostate. Mentionnons notamment le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni et l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) aux États-Unis qui ont tous deux publié en février 2008 des positionnements reliés à la question de la DLCC.

En outre, les revues et les études individuelles postérieures à ces positionnements ont été répertoriées. L'appréciation des publications individuelles citées dans ces rapports et les revues n'a cependant pas été reprise, compte tenu de la crédibilité accordée aux organismes les ayant élaborés. Les études ultérieures à ces publications sont présentées de façon narrative avec des commentaires ponctuels, selon l'apport relatif de nouvelles données probantes, prometteuses ou déficientes.

Après un bref rappel de quelques statistiques sur la maladie et des modalités thérapeutiques du cancer de la prostate, suivies des objectifs et des stratégies méthodologiques plus détaillées, la présente note informative résumera les informations répertoriées et conclura sur le statut actuel de la technologie des UFHI.

2. CANCER PROSTATIQUE ET TRAITEMENTS

Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate est estimé à 4 400 en 2008, au Québec, ce qui lui confère la première place devant le cancer du poumon. Pour les causes de mortalité par cancer chez les hommes la même année, le cancer de la prostate se situe au troisième rang (870), après les cancers pulmonaires et colorectaux [SCC et INCC, 2008]. La détection du cancer de la prostate est devenue de plus en plus précoce par la généralisation du recours au dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) comme outil de dépistage (opportuniste ou systématique) et de diagnostic. Cette pratique a contribué à augmenter la proportion des cancers localisés représentant un faible risque d'évolution morbide ou mortelle (antigène prostatique spécifique ≤ 10 ng/mL, score de Gleason ≤ 6 et stade $\leq$ T2a). À titre d'exemple, cette proportion est passée aux États-Unis de 27,5 % dans la période 1990-1994 à 45,8 % dans les années 2004-2006. Et plus

1. L'acronyme anglais subsistera dans les citations anglaises : HIFU pour *high intensity focused ultrasound*.

spécifiquement, parmi ces cancers localisés de faible risque durant ces dernières périodes, la proportion des tumeurs de stades T1c² a augmenté de 29,9 % à 78,3 %. En même temps, la part des cancers prostatiques localisés de haut risque a diminué de 46,0 % à 25,1 %, alors que celle des cancers de risque intermédiaire est demeurée relativement stable, avec une légère augmentation de 26,5 % à 29,1 % [Cooperberg *et al.*, 2007].

Les traitements courants sont adaptés aux stades de la maladie. Il ne sera pas question ici des cancers métastatiques puisque les traitements par ultrasons focalisés de haute intensité servent à traiter principalement les cancers prostatiques localisés et occasionnellement, pour le sauvetage après échec d'une radiothérapie externe ou parfois même, d'une curiethérapie. Les traitements à visée curative du CP ont connu de nombreux progrès au cours des dernières décennies. Les interventions classiques que constituent la prostatectomie chirurgicale (abord périnéal ou rétropubien) et la radiothérapie (extracorporelle ou interstitielle) offrent plusieurs variantes. Les interventions moins effractives par laparoscopie, avec ou sans contribution robotique, connaissent une utilisation croissante. Pour la radiothérapie extracorporelle, on distingue notamment la radiographie tridimensionnelle et la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, utilisée aussi par hypofractionnement, etc. Quant à la radiothérapie interstitielle, elle est soit permanente à faible dose, soit temporaire à haut débit de dose. L'hormonothérapie est souvent utilisée comme traitement néo-adjuvant pour réduire le volume de la prostate. Par ailleurs, un questionnement semble se poursuivre à propos de l'utilisation à long terme de l'hormonothérapie intermittente. Mentionnons aussi qu'outre les monothérapies que constituent les options thérapeutiques énumérées ci-dessus, de nombreuses associations de traitements néo-adjuvants ou adjuvants ont été et sont encore explorées.

Si les progrès de la chirurgie et de la radiothérapie au cours de la dernière décennie ont certes contribué à l'amélioration de la survie des patients, les effets indésirables de ces interventions ont des répercussions non négligeables sur la qualité de vie. Des efforts ont été déployés pour mettre au point des solutions de rechange qui soient à la fois non effractives et idéalement dépourvues de complications ou d'effets indésirables, à tout le moins en fréquence et en gravité inférieures.

Toute une gamme d'approches différentes ont été ou sont en exploration à l'heure actuelle, notamment la cryochirurgie, la thermoablation par micro-ondes, par ultrasons, par ondes radio de haute fréquence, diverses autres modalités de thérapies focales par thérapie photodynamique vasculo-ciblée. Le présent document ne portera que sur le recours aux ultrasons focalisés de haute intensité.

3. OBJECTIFS ET STRATÉGIES MÉTHODOLOGIQUES

Les méthodes de travail adoptées par Hummel et ses collègues en 2003 pour la préparation d'une revue systématique sur les technologies émergentes appliquées aux cancers prostatiques localisés de stade précoce ont été reprises en bonne partie aux fins du présent document. Les objectifs et les stratégies méthodologiques ont en effet été finalisés après diverses itérations dans différentes sources d'information qui seront décrites plus loin. Quelques examens préliminaires des plus récentes publications ont par la suite orienté la démarche. La présente approche diffère d'emblée des questions posées a priori pour la recension et l'évaluation d'écrits à des fins de revues systématiques classiques. Elle sera en outre essentiellement narrative tout en s'appuyant sur les données probantes disponibles.

2. T1c : il s'agit de tumeurs localisées de stade T1, confirmées par biopsie.

3.1 OBJECTIFS

Les objectifs poursuivis découlent directement de la demande de la DLCC. Ils sont scindés en trois volets : a) énumérer les utilisations courantes des ultrasons focalisés dans le traitement du cancer de la prostate; b) apprécier la validité des preuves scientifiques sur l'efficacité et l'innocuité des UFHI pour le traitement de ce cancer; c) conclure sur le statut actuel de cette technologie.

3.2 STRATÉGIES MÉTHODOLOGIQUES

La toute première démarche a consisté à vérifier l'état d'homologation de la technologie des UFHI par Santé Canada, bureau des instruments médicaux. Cette vérification a été effectuée à la fois sur les sites Internet appropriés ainsi qu'au moyen d'échanges de courriels et d'un entretien téléphonique avec diverses personnes-ressources sur la nature des preuves utilisées pour l'homologation. Les publications pertinentes disponibles sur le site de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) ont également été consultées. La base de données en évaluation des technologies de la santé, gérée par le *Centre for Reviews and Dissemination* (Département de l'*University of York* et composante du *National Institute for Health Research*, Royaume-Uni) et produite en collaboration avec l'*International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), a été interrogée. En outre, les sites Internet de diverses associations professionnelles qui ont publié des avis, prises de position, recommandations ou lignes directrices ont été consultés. Plusieurs documents pertinents ont été relevés et seront cités ultérieurement.

Ces différentes démarches de recherche documentaire ont également intégré les éléments déjà recueillis dans le cadre de la veille bibliographique effectuée à l'AETMIS depuis quelques années sur les traitements du cancer localisé de la prostate, toutefois sans ciblage particulier des UFHI. Pour compléter cette veille, notamment par l'apport d'articles reliés aux UFHI postérieurs aux rapports des organismes professionnels ou d'évaluation, la base de données MedLine a été interrogée (avec l'interface PubMed) en utilisant les termes *mesh* et (ou) les descriptifs suivants, selon divers regroupements : *prostate cancer, prostate adenocarcinoma, high focused ultrasound, HIFU, survival, complications, side effects, quality of life, costs, clinical trials*; la période visée s'étend de janvier 2005 à mai 2008. Une centaine de publications ont été répertoriées, mais la grande majorité d'entre elles avait été citée dans les documents de référence précités. Les adresses des sites Internet consultés sont présentées soit dans le corpus, soit en annexe.

4. RÉSULTATS

4.1 APPAREILS HOMOLOGUÉS AU CANADA

Santé Canada a homologué deux systèmes d'UFHI : Ablatherm® (Maple Leaf HIFU Co., Ancaster, Ontario) en avril 2003 et Sonablate® 500 (Focus Surgery Inc., Indianapolis, Indiana) en juin 2005 [ACMTS, 2006]. Il importe d'ajouter que le fabricant d'Ablatherm® a aussi obtenu de Santé Canada en août 2005 l'homologation d'un autre dispositif de troisième génération désigné *Ablatherm Integrated Imaging*, qui améliore la performance de l'appareil³.

3. Santé Canada. Liste des instruments médicaux homologués en vigueur (MDALL), disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/licen/mdlic-fra.php> (consulté le 27 mai 2008).

Les données scientifiques qui ont servi de fondement à l'homologation des appareils sont strictement confidentielles et demeurent la propriété des fabricants⁴. À défaut de plus amples renseignements de la part de Santé Canada, un bulletin d'information sur les technologies de la santé nouvelles ou émergentes au Canada publié par l'ACMTS a constitué le repère charnière aux fins du présent document [ACMTS, 2006].

4.1.1 Fonctionnement des appareils et aperçu des utilisations cliniques

Le texte suivant est reproduit intégralement du bulletin de l'ACMTS diffusé en septembre 2006⁵.

« Pendant que le patient est sous anesthésie rachidienne ou générale, une sonde émet un faisceau bien précis d'UFHI qui traverse la paroi rectale pour atteindre la prostate, créant une hausse soudaine de la température qui détruit le tissu cible. La surveillance en temps réel est effectuée par échographie ou par imagerie par résonance magnétique (IRM). Le traitement par les UFHI prend d'une heure à trois heures et les patients doivent porter une sonde vésicale pendant sept à quatorze jours après l'intervention. Les UFHI sont un traitement qui peut remplacer la prostatectomie radicale (résection partielle ou complète de la prostate) et la radiothérapie chez les hommes dont les tumeurs sont bien ou moyennement bien différenciées et dont l'espérance de vie est de plus de cinq ans. Leurs avantages sont le faible taux de complications et la possibilité de refaire le traitement ou d'avoir recours à d'autres interventions plus tard. Utilisés comme traitement primaire ou comme traitement de sauvetage (récurrence), les UFHI peuvent être une option pour les patients qui ne sont pas admissibles à la prostatectomie ».

Les six références présentées par l'ACMTS et reliées aux UFHI s'échelonnaient entre 2000 et 2006. Elles ont été reprises dans les documents qui serviront d'assises à la présente démarche, soit dans leur version originale, soit après avoir été mises à jour par les auteurs des études dans des publications plus récentes. L'extrait de l'ACMTS reproduit ci-haut sert ici de point de départ à l'analyse. Les utilisations se sont toutefois circonscrites au cours des dernières années, au fur et à mesure de la parution de données additionnelles sur cette technologie encore relativement nouvelle. Ces données seront décrites ultérieurement.

4.1.2 Coûts des interventions en cliniques privées

Toujours en 2006, l'ACMTS mentionne les coûts suivants : « L'appareil Ablatherm® coûte environ 1 000 000 \$ CA et le coût du traitement (y compris médecin, hôpital, personnel infirmier, matériel jetable, médicaments et hébergement) est de 21 580 \$ CA » [ACMTS, 2006].

Au début d'avril 2008, les communiqués de presse annonçant les services du centre RocklandMD de Mont-Royal mentionnaient des coûts de 22 000 \$ CA pour une intervention. Ailleurs au Canada, les tarifs apparaissent similaires, d'après un article encore récent qui signale en même temps que les régimes publics d'assurance maladie provinciaux ne couvrent pas cette intervention à l'heure actuelle [Issa, 2008]⁶. Aucune donnée disponible aux fins du présent document ne permet par ailleurs de comparer le coût des autres traitements du cancer de la prostate à celui des UFHI.

4. Une conférence téléphonique tenue le 23 mai 2008 entre des représentants de l'AETMIS et de Santé Canada a confirmé cette situation.

5. Pour des explications plus détaillées sur les caractéristiques physiques et les modalités opérationnelles des UFHI, le lecteur est invité à consulter d'autres sources (p. ex. : Murat et Gelet [2008]; Tsakiris *et al.* [2008]).

6. Une consultation par Internet des sites ministériels de santé dans les provinces où sont notamment installées des cliniques privées offrant des traitements aux UFHI pour le cancer de la prostate montre que ces traitements ne figurent pas sur la liste des services médicaux couverts par le régime d'assurance maladie. Les sites des provinces suivantes ont été consultés les 2 et 12 juin 2008 : Alberta, Colombie-Britannique, Manitoba, Nouveau-Brunswick, Ontario et Saskatchewan.

4.1.3 Dissémination de la technologie

Ablatherm® : Toronto, Hamilton ou autres (non précisés à ce jour). Il y a des cliniques établies en Europe et en Asie. L'information pour les États-Unis demeure incomplète pour l'instant, car la liste des sites d'essais cliniques acceptés par la FDA n'a pu être complétée. Le site HIFU Planet affiche qu'en mai 2008, on dénombre 15 972 patients traités dans 186 centres à travers le monde⁷.

Sonablate® : Toronto, Niagara Falls, Winnipeg et Montréal. Des cliniques sont établies en Afrique, en Asie, en Australie, en Europe et dans les Amériques. Selon un communiqué du fabricant Misonix reprenant en bonne partie un article du *New York Times* daté du 18 janvier 2008⁸, plus de 10 000 interventions ont été pratiquées à ce jour à travers le monde⁹.

4.2 POSITIONNEMENT D'ASSOCIATIONS PROFESSIONNELLES

Deux associations professionnelles en oncologie ont inclus les UFHI dans leurs récents positionnements. Par ailleurs, les lignes directrices du *National Comprehensive Cancer Network* sur le cancer de la prostate publiées en février 2008 n'en font aucune mention [NCCN, 2008].

4.2.1 European Association of Urology

En mars 2007, l'*European Association of Urology* (EAU) s'intéressait notamment aux UFHI [EAU, 2007]. L'EAU se positionne clairement : bien que considéré encore expérimental, le traitement par UFHI s'est à ses yeux taillé une place comme option de rechange pour les cancers prostatiques cliniquement localisés. Conçus pour être minimalement effractifs, les UFHI affichent un potentiel d'efficacité thérapeutique comparable aux traitements chirurgicaux ou autres, efficacité associée à une morbidité moindre.

L'argumentaire repose notamment sur une revue de 150 publications parues en 2006 [Aus, 2006]. L'EAU constate qu'on n'y retrouve aucun essai comparatif, ni aucune donnée de survie. Les paramètres biochimiques servant d'indicateurs intermédiaires de résultats n'étaient pas validés. Les observations étaient limitées à 24 mois ou moins et servaient à estimer des survies sans récurrence biochimique projetées sur 5 ans, de l'ordre de 66 %.

L'argumentaire repose aussi sur les résultats de diverses études publiées entre 2003 et 2006. Les suivis étaient inférieurs à 24 mois et l'attention était centrée sur des biopsies négatives après 6 mois, le temps d'obtention du nadir de l'APS, etc. Parmi les complications et les effets indésirables les plus communs, on notait la rétention urinaire nécessitant le port d'un cathéter pour une durée de 12 à 35 jours. Des incontinences à l'effort de grade I et II s'observaient chez environ 12 % des patients. Le recours à la résection transurétrale de la prostate (RTUP) était fréquent. L'impuissance était présente chez environ 55 à 70 % des patients.

L'EAU conclut que le traitement par UFHI est encore expérimental chez l'humain et que des suivis à plus long terme sont nécessaires pour apprécier son véritable rôle dans le traitement du cancer de la prostate.

7. Site Web d'HIFU Planet : <http://www.hifu-planet.com/> (consulté le 27 mai 2008).

8. Saul S. Despite Doubts, Cancer Therapy Draws Patients. *New York Times*, January 18, 2008. Disponible à : <http://www.nytimes.com/2008/01/18/health/18prostate.html>.

9. Misonix Inc. New York Times Front Page Story Features HIFU Prostate Cancer Treatment with Sonablate 500 from Misonix [site Web]. Disponible à : <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=117022&p=irol-newsArticle&ID=1098698&highlight> (consulté le 27 mai 2008).

4.2.2 American Urological Association

En mai 2007, l'*American Urological Association* (AUA) publiait des lignes directrices sur la prise en charge des cancers localisés de la prostate [AUA, 2007].

L'AUA n'a pas statué sur les UFHI, ni sur d'autres interventions telles que la cryothérapie, la curiethérapie à haut débit de dose ou l'hormonothérapie primaire. Les motifs ont été de différents ordres, soit parce que des lignes directrices étaient en chantier (cryothérapie), soit à cause du trop petit nombre de données probantes encore limitées à des observations de court terme.

4.2.3 En bref

Sur trois associations professionnelles, deux étatsuniennes et une européenne, seule l'EAU formule en 2007 un positionnement sur les UFHI. Cette technologie lui apparaît prometteuse, mais demeure au stade expérimental quant à la démonstration de son efficacité et de son innocuité, d'après les résultats à court terme publiés jusqu'en 2006.

4.3 POSITIONNEMENT D'ORGANISMES D'ÉVALUATION

Trois organismes d'évaluation des technologies de la santé ont pris position entre février et avril 2008 sur les UFHI appliqués au CP. Il s'agit de l'*Agency for Health Care Research and Quality*, du *National Institute for Health and Clinical Excellence* et de l'*Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria*.

4.3.1 Agency for Health Care Research and Quality

L'*Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), aux États-Unis, publiait le 5 février 2008 dans sa série de revues d'efficacité comparative (*Comparative Effectiveness of Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer*) un rapport sur les traitements du cancer localisé de la prostate [Wilt et al., 2008].

L'AHRQ décrit d'abord l'utilisation des UFHI comme un traitement primaire pour les patients dont le cancer est localisé, mais qui ne sont pas aptes à subir une prostatectomie. On note que les patients étaient âgés de 66 ans ou plus et on ajoute l'utilisation des UFHI comme traitement de sauvetage après échec d'une radiothérapie.

Les avantages potentiels comprendraient moins de complications, notamment la perte de sang peropératoire et une convalescence plus rapide; de plus, seule la cible visée est exposée à la chaleur létale.

Les risques potentiels proviendraient notamment du fait que la glande prostatique n'est pas extirpée et que des cellules cancéreuses pourraient y subsister. Les complications courantes comprennent l'obstruction urinaire et le passage de tissu prostatique dans l'urine. Le risque d'infection est présent. Il n'existe pas de données comparatives sur des résultats spécifiques à la progression de la maladie et à la mortalité. L'absence d'essais comparatifs randomisés est signalée.

L'AHRQ signale quatre revues narratives qui n'ont pas apprécié la qualité des études. L'AHRQ n'a retenu que des études de série de cas qui portent sur plus de 50 patients. Elles s'échelonnent entre 2000 et 2007 et affichent des survies sans récurrence biochimique d'environ 66 à 87 % et (ou) des taux de biopsies négatives de 66 à 93 % pour des observations toutes inférieures à 10 ans (la période de suivi la plus longue est de 6,4 ans). Les risques absolus d'impuissance et de morbidité

reliés au traitement apparaissent semblables à ceux d'autres interventions. La qualité de vie n'apparaît pas modifiée après traitement par UFHI.

Des hormonothérapies néo-adjuvantes sont administrées chez 8 à 43 % des patients et ce recours ne semble pas améliorer les résultats. Des études comparent l'ajout ou non de la résection transurétrale de la prostate (RTUP), d'autres commencent à comparer les résultats selon la stratification des risques de cancer localisé, en fonction des taux d'APS avant traitement ou encore selon le nadir atteint et le temps nécessaire à son obtention.

En l'absence d'essais comparatifs randomisés mettant en lice les UFHI et d'autres traitements établis, expérimentaux ou émergents, l'AHRQ conclut que l'efficacité relative (supériorité ou infériorité) des UFHI dans le traitement du cancer localisé ne peut être établie.

4.3.2 National Institute for Health and Clinical Excellence

Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), au Royaume-Uni, publiait le 27 février 2008 des lignes directrices cliniques sur le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate [NICE, 2008]. Elles s'appliquent en Angleterre et au pays de Galles.

Trois ans plus tôt, l'*Interventional Procedure Guidance* n° 118, publiée en mars 2005, concluait que les UFHI pouvaient être utilisés pour traiter le cancer de la prostate soit comme traitement primaire, soit comme traitement de sauvetage, à la condition que les arrangements habituels relatifs au consentement, à l'audit et à la gouvernance clinique soient en place. On mentionnait déjà également que les effets des UFHI sur la qualité de vie et la survie à long terme demeuraient incertains [NICE, 2005]. Notons que ce type de produit de NICE s'applique en Angleterre, en Écosse et au pays de Galles.

Ce positionnement pouvait être perçu comme une acceptation et il l'a été d'après certaines citations qui en sont faites. Mentionnons, à titre d'exemple, une revue charnière qui sera présentée ultérieurement [Rebillard *et al.*, 2008]. On y lit : « *The National Institute for Clinical Excellence (sic) in the UK reviewed the clinical data on HIFU and concluded, in 2005, that the evidence was sufficient and therefore recommended its use* ». Ce positionnement de NICE en 2005 était fondé sur un aperçu de la situation [NICE, 2004], mais il est devenu plus restrictif dans les dernières lignes directrices de 2008. On constate en effet que la formulation récente est empreinte de prudence :

les UFHI ne sont pas recommandés, ni pour les cancers localisés, ni pour les cancers localement avancés, si ce n'est dans le cadre d'essais cliniques contrôlés les comparant à des interventions reconnues.

Précisons que NICE s'est appuyé en 2008 sur l'absence de preuves relatives à la qualité de vie et à la survie à long terme pour justifier d'atténuer son positionnement de 2005. Les données cliniques considérées en 2008 provenaient de mises à jour d'études de 2004 et incluaient des publications répertoriées jusqu'en 2007, sensiblement les mêmes qu'avait citées l'EAU en 2007. Comme le document produit par NICE est le plus récent, ses références ont ici servi de point de départ à l'ajout des publications qui seront présentées ultérieurement.

Les études analysées étaient des séries de cas, avec de courts suivis (durée médiane : 2 ans ou moins). Il serait hasardeux à partir de ces données de se prononcer sur la survie globale ou spécifique à long terme. Les effets indésirables reliés au traitement comprennent le dysfonctionnement sexuel, l'incontinence urinaire à l'effort, le rétrécissement urétral et l'infection urinaire. Les améliorations techniques pourraient rendre caducs les résultats des premières séries qui deviendraient inapplicables à la pratique courante.

NICE a par ailleurs élaboré des modèles de coût-efficacité et a inclus les UFHI dans l'exercice pour pallier l'absence de résultats d'essais comparatifs randomisés. Il résulte de ces modèles que, si les UFHI étaient associés à des effets indésirables moindres que les comparateurs utilisés (observation attentive et prostatectomie radicale) et présentaient une efficacité équivalente en termes de progression du cancer prostatique, ils pourraient être considérés coût-efficaces.

NICE apporte ainsi en 2008 un important bémol à sa position de 2005 en restreignant l'utilisation des UFHI pour le traitement des cancers localisés, voire localement avancés, au seul cadre d'essais cliniques comparatifs, et ce, à cause du manque de données probantes sur la qualité de vie et la survie à long terme.

4.3.3 Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

L'*Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria* (IECS) a publié en avril 2008 un rapport d'évaluation rapide [IECS, 2008].

Pour cette forme de publications, l'IECS effectue un tour d'horizon des analyses ou des lignes directrices existantes, sans reprise des études individuelles, et vise une présentation succincte sur un sujet donné. La recension des écrits a relevé une revue systématique en 2007 (incluant des études publiées jusqu'en 2005), un rapport de NICE [2005] (l'IPG118 dont les données remontent à 2004) et une série de cas datant de 2003. Les références citent par ailleurs une revue narrative [Dubinsky *et al.*, 2008] sur l'utilisation des UFHI en oncologie qui reprend, sans les analyser, l'essentiel des résultats accumulés entre 2000 et 2006 sur le cancer de la prostate. L'IECS a compilé les principaux résultats observés pour différents paramètres extraits de ces sources (absence de récurrence après deux ans, effets indésirables, etc.) qui ont été repris dans la revue systématique de Rebillard et ses collaborateurs [2008] présentée ultérieurement. L'IECS signale qu'une intervention coûte 32 000 pesos argentins (env. 10 000 \$ CA¹⁰).

L'IECS conclut que les UFHI ont démontré leurs bienfaits selon des résultats biochimiques et anatomopathologiques, mais que les données probantes à moyen et long termes sont faibles. Des séries de cas et des opinions d'experts constituent les principales assises des preuves. L'utilisation des UFHI est préconisée par quelques auteurs pour des patients qui ne sont pas candidats à la prostatectomie radicale, lors de récurrences ou comme traitement de sauvetage. L'utilisation de cette technologie devra s'appuyer sur des études comparatives et des suivis de plus longue durée pour étayer les résultats.

4.3.4 En bref

On peut retenir globalement du positionnement de ces trois organismes d'évaluation que la technologie des UFHI appliquée au cancer de la prostate est prometteuse, mais qu'une absence de données probantes à long terme devrait en limiter l'utilisation à des essais cliniques comparatifs.

4.4 REVUE SYSTÉMATIQUE

La revue systématique sanctionnée par l'Association Française d'Urologie (AFU) [Rebillard *et al.*, 2008] avait pour objectif d'évaluer les données cliniques sur l'utilisation des UFHI dans le traitement du cancer de la prostate et d'en définir les indications pour la pratique clinique.

À cette fin, les bases de données Medline et Embase ont été interrogées en juillet 2007 au moyen d'une combinaison de termes appropriés à chacune. Medline a livré 138 articles et Embase, 135.

10. Au 31 mai 2008, d'après la Banque du Canada (taux à midi, disponible à : http://www.banqueducanada.ca/fx/taux_midi.html).

Les résumés des présentations aux congrès de 2005 à 2007 de l'AUA et de l'EAU ont également été répertoriés. Les études comprenant moins de 50 patients ont été rejetées.

L'information des études retenues a été répartie dans des tableaux prédéfinis regroupant les paramètres suivants : 1) caractéristiques de l'étude et des patients; 2) efficacité; 3) innocuité. Les données ont été extraites par une première personne et vérifiées par un second examinateur pour effectuer ainsi un contrôle de la qualité.

Après compilation, 37 articles ou résumés ont été retenus sur l'efficacité et l'innocuité. Seuls deux articles et cinq résumés ont été repérés sur les UFHI comme traitement de sauvetage, ce qui a entraîné la décision de limiter la revue à leur utilisation comme traitement primaire. Le matériel résiduel s'est réparti de façon inégale : 25 pour Ablatherm® et 5 pour Sonablate®.

Du côté d'Ablatherm®, toutes les études d'efficacité étaient des séries de cas. Sonablate® a été l'objet d'une étude comparative non randomisée qui observait l'effet d'une hormonothérapie néo-adjuvante sur le pourcentage de biopsies positives après UFHI chez 250 patients âgés de 68,5 ans (médiane) et dont les cancers étaient de stades T1 et T2. Le pourcentage d'échecs était légèrement inférieur après hormonothérapie, sans différence statistique significative (31 % vs 34 %, $p = 0,119$) [Uchida *et al.*, 2006]. La durée d'observation n'est pas spécifiée, mais le pourcentage de biopsies post-traitement a été d'environ 65 %.

Cette absence de mention de la durée du suivi diminue considérablement l'intérêt pour cette étude aux fins du présent document. Elle n'est nommément singularisée qu'à titre exceptionnel, pour illustrer la faible qualité de l'information bien souvent disponible. Pour différents motifs quant à la très grande majorité des études relevées dans la revue systématique de Rebillard et de ses collaborateurs [2008], seuls quelques exemples pertinents seront détaillés.

Rappelons que la réticence des associations professionnelles et des organismes d'évaluation à recommander l'utilisation des UFHI comme traitement primaire du cancer de la prostate résidait dans l'absence de résultats sur la qualité de vie et la survie à long terme. Le paragraphe suivant explique la perspective de lecture et d'extraction de l'information de cette revue systématique aux fins du présent document.

4.4.1 Perspective d'utilisation de la revue de l'AFU

Les auteurs de la revue mentionnent diverses limitations à l'information recueillie : mêmes études publiées à différents intervalles sans lien avec les versions précédentes, durées des suivis non précisées et, si celles-ci étaient mentionnées, la plupart étaient inférieures à deux ans, etc. Le fondement des projections actuarielles à cinq ans et rarement davantage apparaît diversifié, selon les paramètres intermédiaires de performance qui semblent toujours en validation d'après l'application soutenue consacrée à leur exploration (biopsies négatives, temps d'atteinte du nadir de l'APS, taux d'APS au nadir à $\leq 0,5$ ng/mL, ou permutations de ces indicateurs contributifs aux définitions variées de la survie sans maladie, ou survie sans récurrence biochimique), sans que les appellations ne soient uniformes entre les publications (ex. : nadir +2, ou 3 augmentations consécutives d'APS¹¹).

Dans ces circonstances, et pour cibler l'information recherchée aux fins du présent document, il devient approprié d'omettre la compilation de l'ensemble des données recueillies par Rebillard et ses collaborateurs [2008] et de n'extraire que celles qui portent sur la survie à long terme et la qualité de vie. Cette stratégie correspond spécifiquement aux données manquantes que le présent document vise à colliger.

11. Pour plus de détails sur ces définitions, se référer à un récent état de la question par Abramowitz et ses collaborateurs [2008].

Suivi de survie à long terme

Les données de survie à long terme sont limitées à un résumé de présentation à un congrès européen [Blana *et al.*, 2007] : 140 patients âgés de 69,1 ans, traités avec Ablatherm® et suivis pendant 6,4 ans, ont montré 85 % de biopsies négatives; la survie spécifique extrapolée à 8 ans serait de 98 % d'après Rebillard ses collaborateurs [2008] citant ces auteurs.

Peu de temps après, l'article qui étayait ce résumé était publié [Blana *et al.*, 2008]. Ces patients, dont les cancers étaient de stades T1 ou T2 et dont l'APS était inférieur à 15 ng/mL et le score de Gleason ≤ 7 , ont eu un suivi moyen de 6,4 ans $\pm 1,1$ an. Les taux de survie actuarielle sans récurrence biochimique à 5 et à 7 ans étaient de 77 % et de 69 %, tandis que les taux actuariels de survie sans maladie ont été chiffrés à 66 % et à 59 %. Les survies globales actuarielles à 5 et à 8 ans ont été estimées respectivement à 90 % et à 83 %, alors que pour la survie spécifique actuarielle, ces valeurs sont respectivement de 100 % et 98 %. Dans leur discussion, les auteurs reconnaissent que le suivi au cours de leur étude demeure trop bref pour avancer que les UFHI amélioreront la survie davantage que l'observation attentive (ou la surveillance active, selon la terminologie utilisée).

La revue de l'AFU n'apporte pas de données de survie à long terme après traitement par les UFHI. La maturation des résultats se poursuit, atteignant environ six ans pour Ablatherm® et un peu plus de deux ans pour Sonablate®.

L'AFU conclut que l'évaluation plus approfondie des survies globale et spécifique requiert des suivis à plus long terme ainsi que des études comparatives randomisées avec d'autres traitements (minimalement effractifs) et l'observation attentive (ou la surveillance active).

Qualité de vie

La revue de l'AFU ne fait pas explicitement référence à des articles ou résumés portant sur la qualité de vie. La question de l'innocuité demeure le centre d'intérêt par la description des complications de différentes natures et fréquences avec l'un ou l'autre système. Une mise en garde est faite sur l'utilisation de résultats obtenus avec les versions de première génération d'Ablatherm®, car les résultats se sont améliorés avec les derniers modèles.

4.4.2 Autres paramètres considérés dans la revue de l'AFU

La section précédente attirait l'attention sur les données relatives à la qualité de vie et à la survie à long terme puisque la revue de l'AFU avait fait état de leur absence dans la littérature. Toutefois, il est utile d'ajouter d'autres considérations. Les utilisations, contre-indications à ces utilisations et autres considérations sur l'application des UFHI au cancer localisé de la prostate mentionnées dans la revue de l'AFU seront brièvement décrites à titre informatif de l'image que projette cette revue systématique sur le sujet. D'autres informations plus récentes seront par ailleurs présentées à la section 4.5.

Utilisations

Le groupe de travail de l'AFU adopte la formulation suivante après avoir reconnu que des variantes ont été proposées par d'autres : les UFHI peuvent servir de traitement primaire pour des patients âgés de 70 ans ou plus, dont le cancer est de stade clinique T1-T2 N0M0 et le score de Gleason < 7 , l'APS sera < 15 ng/mL et le volume prostatique < 40 mL, particulièrement s'ils refusent un traitement radical ou y sont inadmissibles. Dans ces conditions, une évaluation des ganglions lymphatiques n'est pas nécessaire et les meilleures possibilités de contrôle du cancer semblent réunies. On recommande l'utilisation de la résection transurétrale de la prostate (RTUP) avant le traitement par UFHI.

Contre-indications aux utilisations

Un volume prostatique supérieur à 40 mL constitue une contre-indication tout comme la présence d'importantes calcifications. Dans ces cas, une RTUP précédant les UFHI peut être bénéfique pour réduire le volume prostatique et entraîner la réduction de la morbidité ainsi que le temps de recours à une sonde suspubienne à demeure.

4.4.3 En bref

Il ressort de cette revue systématique que les UFHI trouveraient potentiellement une place dans l'arsenal thérapeutique des cancers prostatiques à condition de répondre au questionnement soulevé par les organismes d'évaluation cités antérieurement qui constataient l'absence de données probantes sur la qualité de vie et la survie à long terme.

Le tableau de la page suivante collige des nuances observées dans quelques revues narratives en regard des recommandations de l'AFU issues de la plus récente revue systématique [Rebillard *et al.*, 2008].

4.5 AUTRES REVUES

Quelques revues narratives ont été recensées en 2008. Trois d'entre elles sont résumées dans le tableau suivant dans le but d'illustrer les constantes et les variantes dans l'information disponible, en la mettant en parallèle avec celle de la revue systématique de l'AFU. Une quatrième revue comparant spécifiquement les résultats des systèmes Ablatherm® et Sonablate® sera présentée ultérieurement.

L'âge des patients, le stade des cancers, les concentrations en APS et l'espérance de vie présentent des variantes selon les auteurs. En outre, l'utilisation de la RTUP diffère de part et d'autre de l'Atlantique. La RTUP semble beaucoup moins pratiquée au Canada et cette différence de pratique pourrait s'expliquer par la variété des modalités de rémunération relatives à cette intervention [Orovan, 2008], mais cette question ne sera pas approfondie aux fins du présent document.

Il semble que les perceptions entre différents auteurs européens ou américains (étatsuniens et canadiens) sur divers aspects de l'utilisation des UFHI dans le traitement du cancer de la prostate ne soient pas identiques, sans pour autant être divergentes ou contradictoires. Elles illustrent la variété des volets à préciser.

En définitive, tous les paramètres d'utilisation ne font pas l'unanimité, sans pour autant que les opinions apparaissent diamétralement opposées sur le besoin de résultats à long terme. Seuls Murat et Gelet [2008] n'insistent pas à ce propos.

Faits saillants des revues-synthèses sur la technologie UFHI

Paramètres	Auteurs			
	AFU Rebillard <i>et al.</i> , 2008	Barqawi et Crawford, 2008	Dubinsky <i>et al.</i> , 2008	Murat et Gelet, 2008
Utilisations				
Patients admissibles ou non à d'autres traitements	S'ils refusent un traitement radical ou sont inadmissibles	Solution de rechange à la prostatectomie ou à la radiothérapie	Solution de rechange à la chirurgie; patients obèses	S'ils refusent la prostatectomie radicale ou ne sont pas admissibles
Âge des patients	≥ 70 ans	en lien*	> 65 ans	nm*
Stades	T1-T2N0M0	T1c-T2b	T1-T2	cT1-T2 Nx-0 M0
Gleason	< 7	indépendamment	< 7	
APS	< 15 ng/mL	nm*	> 15 ng/mL	
Volume ou masse prostatique	< 40 mL	nm*	< 30-40 g	
Évaluation des ganglions lymphatiques (GL)	non nécessaire	nm*	sans atteinte des GL	
Comorbidités	nm*	en lien*		
Espérance de vie	nm*	en lien	> 5 ans	≤ 10 ans
Essais cliniques seulement	Mention	mention	nm*	nm*
Contre-indications				
Obstruction rectale				Mention
Vol. de la prostate		> 40 mL		> 40 mL
Diminution de volume par :	RTUP	RTUP	nm*	nm*
Calcifications	Mention	mention	nm*	élimination par RTUP
Traitement de sauvetage	non évalué par manque de données	mention après radiothérapie	mention après radiothérapie	nm*
Commentaires spécifiques		Orovan, 2008 : RTUP non requise		
Bilan ou opinions	Besoin de résultats à long terme	Besoin de résultats à long terme avant de recommander cette technologie en dehors d'essais cliniques bien structurés	Besoin de résultats à long terme; le remplacement d'autres traitements par les UFHI n'apparaîtrait pas encore justifié	Constat d'utilisation courante chez les patients à faible risque; avenir prometteur comme traitement primaire pour les patients non admissibles à la PR ou comme traitement de sauvetage après échec de la radiothérapie

* nm : nom mentionné(e); en lien = maladie(s) reliée(s) et pouvant être déterminante(s) dans le choix.

4.6 COMPARAISON ENTRE ABLATHERM® ET SONABLATE®

Le tableau suivant regroupe les résultats présentés par Tsakiris et ses collaborateurs [2008] dans une revue visant à comparer les résultats accumulés sur les deux systèmes en lice à l'heure actuelle.

Comparaison entre Ablatherm® et Sonablate® 500 [Tsakiris *et al.*, 2008]

ABLATHERM®	BIOPSIES NÉGATIVES (%)	SURVIES CALCULÉES À 5 ANS (%)	IMPUISSANCE SIGNALÉE APRÈS L'UFHI (%)	STÉNOSE DE L'URÈTRE OU DU COL DE LA VESSIE (%)
# Gelet 2001	75	66 (SSRB*– ASTRO**)	61	17
Thuroff 2003	87,2			3,6
Thuroff 2006			55	
Chaussy 2003 UFHI seul.	87,7			
Chaussy 2003 RTUP+UFHI				
Blana 2006			49,8	19,7
Blana 2007	86,4	73 (SSRB)		
Murat 2007	84,5			
Poissonnier 2007	86	66 (SSR – ASTRO)	35,8	12
Sonablate®				
Uchida 2005	68		39	18
Uchida 2006		78 (SSRB – ASTRO)	20	22
Illing 2006				20,6

Les auteurs énumérés ci-dessous sont ceux présentés par Tsakiris et ses collaborateurs et les références ne sont pas reprises aux fins du présent document. Les résultats sont indiqués à titre illustratif. * SSRB : survie sans récurrence biochimique; ** ASTRO : *American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*.

Les résultats accumulés avec Sonablate® sont encore peu nombreux. Tsakiris et ses collaborateurs [2008] présentaient un éventail plus étendu : seuls ceux qui ont été mis en exergue côte à côte ont été reproduits dans le tableau précédent, à titre illustratif. Le taux de survie sans récurrence biochimique, estimé à cinq ans pour Sonablate®, apparaît semblable aux taux d'Ablatherm®. Les effets indésirables de Sonablate® apparaissent également similaires à ceux d'Ablatherm®, mais sont légèrement moindres en ce qui concerne l'impuissance.

Ces études sont en bonne partie subventionnées par les fabricants. Il en serait de même pour la plupart des essais cliniques en cours listés ci-dessous, bien que l'information à ce propos demeure parfois incomplète.

4.7 ESSAIS CLINIQUES

La section suivante regroupe l'information recueillie sur les principaux essais cliniques d'après leurs descriptifs, obtenus sur le site du US NIH¹². Le relevé de cette section pourrait ne pas être exhaustif, car il aurait fallu plus de temps à la fois pour le compléter grâce à la compilation d'autres sites de repérage d'essais cliniques et pour préparer un synopsis de ces essais, de leurs objectifs, du nombre de patients, du nombre de centres participants, des critères d'inclusion et d'exclusion, des indicateurs de succès ou d'échec, de l'appareillage utilisé, des comparateurs (autres traitements reconnus), le cas échéant, et du calendrier détaillé de chaque essai.

Des renseignements généraux ont néanmoins été regroupés dans des tableaux présentés en annexe. On constatera qu'une seule étude est répertoriée pour Ablatherm®. Elle porte sur près de 450 patients répartis dans une quinzaine de centres, dont un à Hamilton, en Ontario. Les autres centres se situent aux États-Unis. Il s'agit d'une étude comparative non randomisée mettant en lice les UFHI et la cryothérapie. Celle-ci a débuté en avril 2006. Des mesures d'efficacité et d'innocuité sont effectuées pendant au moins 24 mois, sans mention de la durée totale prévue. Le recrutement se poursuit.

On compte huit études enregistrées pour Sonablate 500®, dont une a été retirée avant même le début du recrutement des patients. Le motif de cessation n'est pas connu. Parmi les sept autres, on retient principalement une étude portant sur plus de 450 patients qui seront recrutés dans quatre centres, aux États-Unis. Il s'agit d'une étude comparative non randomisée mettant en lice les UFHI et la cryothérapie. Celle-ci a débuté en février 2007. Des mesures d'efficacité et d'innocuité sont effectuées pendant au moins 24 mois, sans mention de la durée totale prévue. Le recrutement des patients a cessé et l'étude se poursuit.

Les six autres études répertoriées pour Sonablate 500® sont essentiellement des études de faisabilité menées dans divers centres au Canada et au Royaume-Uni. Elles portent chacune sur un nombre limité de patients (entre 20 et 60) pour une durée d'observation de 6 à 12 mois, sans mention explicite de la durée des suivis subséquents. Parmi ces six études, cinq n'auraient pas été retenues dans la revue systématique présentée à la section 4.4, car le nombre de patients y est inférieur à 50 [Rebillard *et al.*, 2008]. Il est toutefois intéressant de noter que les dernières études font état de la qualité de vie dans les paramètres considérés.

Un relevé plus approfondi d'essais cliniques terminés, mais non encore publiés à l'échelon mondial, pourrait baliser davantage l'obtention des résultats attendus pour répondre aux principales interrogations sur la qualité de vie et la survie à long terme. Les études répertoriées sur le site du US NIH brossent toutefois un tableau réaliste de la situation actuelle : les essais cliniques en cours sont peu nombreux, dont deux avec un nombre important de patients, et ne comparent les UFHI qu'à la cryothérapie, technologie pour laquelle s'accumulent encore des données probantes.

4.8 EN BREF

Le positionnement d'associations professionnelles en urologie ou en oncologie, celui d'organismes crédibles d'évaluation des technologies de la santé, une revue systématique récente par une autre association professionnelle en urologie ainsi que d'autres revues narratives plus récentes livrent un message non équivoque : le traitement du cancer de la prostate par UFHI apparaît prometteur à plusieurs égards.

12. U.S. National Institutes of Health (US NIH). ClinicalTrials.gov [site Web], disponible à : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home> (consulté entre le 20 mai et le 2 juin 2008).

Des données probantes sur la qualité de vie et sur la survie à long terme doivent toutefois être accumulées avant que les UFHI puissent être utilisés en dehors d'essais cliniques bien structurés. Les essais en cours pourront apporter des réponses à certaines questions, mais il faudra attendre quelques années encore.

5. DISCUSSION

Le présent tour d'horizon visait essentiellement à compiler les positionnements des associations professionnelles et des organismes d'évaluation des technologies qui ont récemment étudié la performance des UFHI appliqués au traitement du cancer de la prostate. Dans l'ensemble, ces positionnements convergent pour reconnaître un intérêt pour la technologie des UFHI comme approche moins effractive que les interventions courantes. Les résultats cliniques accumulés à ce jour se montrent prometteurs, mais la technologie n'a pas atteint un degré de maturité suffisant puisque les données probantes sur la qualité de vie et la survie à long terme ne sont pas encore disponibles.

Ces positionnements ne sont pas mis en doute par l'examen des revues systématiques ou narratives récentes qui notent des améliorations dans la performance des UFHI, tant au plan des indicateurs intermédiaires qu'à celui des complications et des effets indésirables comme traitement primaire du cancer localisé de la prostate. L'utilisation comme traitement de sauvetage n'est cependant pas mieux étayée par ces apports tout récents.

Enfin, ces dernières publications ne combleront pas l'absence de données sur la qualité de vie ni sur la survie à long terme.

On aura constaté qu'aucune tentative de comparaison n'a été tentée par juxtaposition de données accumulées avec d'autres interventions à visée curative ou de sauvetage dans le présent document. Cette omission s'explique par le fait que les données sur les UFHI n'offrent pas encore assez de recul.

Si le recul avait été suffisant, des rapprochements ou des juxtapositions de résultats pour des patients présentant des similitudes auraient pu être amorcés pour en arriver à faire valoir l'équivalence entre différents traitements. Ainsi en a-t-il été de la curiethérapie, à titre d'exemple, dont le statut était encore en question il y a quelques années et qui est maintenant reconnue dans les publications par l'ensemble de la communauté oncologique. Les UFHI semblent toutefois donner des résultats légèrement inférieurs aux autres traitements quant à la survie sans récurrence biochimique, mais il est certes trop tôt pour se prononcer.

On notera par ailleurs que les allégations des fabricants et des promoteurs des systèmes UFHI n'ont pas été répertoriées aux fins du présent document. Il eut été intéressant de le faire pour compléter le tour d'horizon. En effet, on peut lire sur le site Internet des fabricants d'Ablatherm® que trois différents algorithmes régissent l'application du traitement selon la situation du patient : traitement primaire, traitement après un échec de la radiothérapie et réadministration du traitement aux UFHI¹³. Il devient difficile de statuer pour l'instant si la reprise du traitement par UFHI survenant après une première intervention par UFHI, reprise effectuée chez environ 20 % des patients, ne devrait pas être considérée comme un sauvetage dans un cas de récurrence après un

13. EDAP – The HIFU Company. About Ablatherm [site Web], disponible à : http://www.edap-hifu.com/eng/physicians/hifu/3a_treatment_overview.htm (consulté entre le 20 mai et le 2 juin 2008).

traitement initial aux UFHI. La question demeure ouverte : si la réponse était affirmative, les taux de survie sans récurrence biochimique pourraient être recalculés différemment.

Somme toute, divers aspects de la technologie des UFHI appliquée au cancer de la prostate attendent des réponses.

6. CONCLUSIONS

Les UFHI ont été appliqués au traitement du cancer localisé de la prostate ou utilisés, à moins grande échelle, comme traitement de sauvetage dans les cas de récurrence après une radiothérapie.

Les données probantes accumulées à ce jour sur la performance clinique des UFHI dans ces deux situations ont été examinées tant en Europe qu'aux États-Unis par des associations professionnelles en urologie et en oncologie et des organismes d'évaluation des technologies de la santé qui ont publié des positionnements en 2007 et au début de 2008.

Ces positionnements reconnaissent l'apport prometteur des UFHI comme traitement minimalement effractif du cancer localisé de la prostate. Dans une moindre mesure, l'utilisation comme traitement de sauvetage peut également présenter un intérêt. De façon quasi unanime, tous constatent l'absence de données sur la qualité de vie et sur la survie à long terme. Ils recommandent en outre que l'utilisation des UFHI soit limitée à des essais cliniques comparatifs.

Des revues systématiques ou narratives postérieures aux rapports d'évaluation publiés jusqu'en mai 2008 ont été examinées afin de mettre à jour les informations colligées antérieurement. Ces revues confirment l'absence de données à long terme, comparatives ou non. De fait, le suivi le plus long affiche un recul de 6,4 ans sur seulement 140 patients.

Les recommandations des associations professionnelles et des organismes d'évaluation de limiter l'utilisation des UFHI dans le traitement du cancer de la prostate au cadre d'essais cliniques comparatifs demeurent d'actualité.

Selon les consultations des sites Internet des régimes d'assurance maladie de sept provinces canadiennes, les UFHI ne sont pas compris dans la liste des services médicaux couverts par ces régimes publics.

Compte tenu du degré de maturation des données probantes sur la performance clinique des UFHI appliqués au cancer de la prostate, ce traitement demeure encore au stade expérimental.

Un mécanisme de veille proactive pour les différents intervenants intéressés par les différents volets de cette problématique pourrait être instauré afin d'être en mesure de prévoir la publication des essais cliniques en cours et d'en tirer les implications sur une éventuelle prise en charge par les régimes québécois d'assurance maladie et hospitalisation.

ANNEXE : ESSAIS CLINIQUES

Ablatherm® : une étude

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00295802
OBJECTIF(S)	Étude de phases II et III : déterminer l'équivalence d'efficacité entre les UFHI et la cryothérapie dans le traitement du cancer localisé de la prostate; mesures d'innocuité, qualité de vie non mentionnée
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement non randomisé, appareil connu, témoin actif, assignation parallèle, étude d'efficacité et d'innocuité
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Une quinzaine de centres aux États-Unis, un à Hamilton, Ontario, Canada
DURÉE DE L'OBSERVATION	24 mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	446
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Avril 2006
STATUT	En recrutement
DATE DE FIN	Non mentionnée

Sonablate 500® : 1^{re} de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00485381
OBJECTIF(S)	Étude pivot, phases I et II : déterminer l'équivalence entre le traitement aux UFHI et la cryothérapie dans le traitement du cancer localisé de la prostate; mesures de l'innocuité
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement non randomisé, appareil connu, témoin actif, assignation parallèle, étude d'efficacité et d'innocuité
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Quatre centres aux États-Unis (UFHI et cryothérapie dans des centres séparés)
DURÉE DE L'OBSERVATION	24 mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	466
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Février 2007
STATUT	En cours, ne recrute plus
DATE DE FIN	Non mentionnée

Sonablate 500® : 2^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00318240
OBJECTIF(S)	Étude de faisabilité : déterminer l'efficacité des UFHI à détruire les tumeurs prostatiques dans les cas de récurrence locale après traitement par radiothérapie; innocuité et qualité de vie
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement non randomisé, appareil connu, non comparatif, assignation à un seul groupe, étude d'efficacité et d'innocuité
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	London, Ontario, Canada
DURÉE DE L'OBSERVATION	Environ 8 mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	40
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Avril 2008
STATUT	En recrutement
DATE DE FIN	Décembre 2008

Sonablate 500® : 3^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00537849
OBJECTIF(S)	Étude retirée
TYPE D'ÉTUDE	Sans objet
PLAN DE L'ÉTUDE	Sans objet
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Vancouver, Colombie-Britannique, Canada
DURÉE DE L'OBSERVATION	Sans objet
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	Sans objet
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Sans objet
STATUT	Sans objet
DATE DE FIN	Sans objet

Sonablate 500® : 4^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00573586
OBJECTIF(S)	Étude de l'utilisation des UFHI dans le traitement du cancer localisé de la prostate (T1c/T2a)
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement non randomisé, appareil connu, non comparatif, assignation à un seul groupe, étude d'efficacité et d'innocuité
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Abbotsford, Colombie-Britannique, Canada
DURÉE DE L'OBSERVATION	Imprécise, au moins un an
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	20
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Mars 2008
STATUT	Le recrutement n'a pas commencé
DATE DE FIN	Mars 2009

Sonablate 500® : 5^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00030290
OBJECTIF(S)	Faisabilité de traiter le cancer prostatique confiné
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Un centre aux États-Unis
DURÉE DE L'OBSERVATION	6 mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	20
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Octobre 2001
STATUT	Étude publiée en 2002, intérêt périmé
DATE DE FIN	Terminée

Sonablate 500® : 6^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00030277
OBJECTIF(S)	Faisabilité de l'efficacité à traiter des cancers localement récurrents après curiethérapie ou radiothérapie externe
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement, sans autre précision
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Deux centres aux États-Unis
DURÉE DE L'OBSERVATION	Au moins six mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	20
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Octobre 2001
STATUT	Étude en cours, ne recrute pas
DATE DE FIN	Était en cours en octobre 2007, pas de changement au 9 juin 2008

Sonablate® : 7^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00561262
OBJECTIF(S)	Étude de phase II : cancers localisés; efficacité, innocuité et qualité de vie
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Royaume-Uni
DURÉE DE L'OBSERVATION	12 mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	60
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Mai 2006
STATUT	En recrutement
DATE DE FIN	Non mentionnée

Sonablate 500® : 8^e de 8 études

IDENTIFICATION DE L'ESSAI	NCT00561314
OBJECTIF(S)	Étude de phase II : cancers localisés; efficacité, innocuité et qualité de vie
TYPE D'ÉTUDE	Intervention
PLAN DE L'ÉTUDE	Traitement
LIEU(X) DE L'ÉTUDE	Un centre au Royaume-Uni
DURÉE DE L'OBSERVATION	12 mois
NOMBRE PRÉVU DE PATIENTS	33
DÉBUT DE L'ÉTUDE	Juillet 2007
STATUT	En recrutement
DATE DE FIN	Avril 2009

RÉFÉRENCES

- Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, Horwitz EM. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer* 2008;112(1):55-60.
- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Ultrasons focalisés de haute intensité pour le cancer de la prostate. Tour d'horizon des technologies de la santé 2006;(4):7. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/hta_thupdate_issue4_f.pdf.
- American Urological Association (AUA). Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. Linthicum, MD : AUA; 2007. Disponible à : http://www.auanet.org/guidelines/main_reports/proscan07/content.pdf.
- Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – A review. *Eur Urol* 2006;50(5):927-34.
- Barqawi AB et Crawford ED. Emerging role of HIFU as a noninvasive ablative method to treat localized prostate cancer. *Oncology* 2008;22(2):123-9; discussion 133, 137, 140, 143.
- Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53(6):1194-203.
- Blana A, Thüroff S, Murat FJ, Walter B, Chaussy C, Gelet A. Long-term results with high intensity focused ultrasound (HIFU) in 140 patients with localized prostate cancer *Eur Urol* 2007;6(Suppl 2):199 [abstract 708].
- 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):S14-9.
- Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: Current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(1):191-9.
- European Association of Urology (EAU). Guidelines on prostate cancer. Arnhem, Pays-Bas : EAU; 2007. Disponible à : http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/Prostate%20Cancer.pdf.
- 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 Technol Assess* 2003;7(33):iii, ix-x, 1-157.
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Utilidad de ultrasonido focalizado de alta intensidad en el cáncer de próstata. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 134. Buenos Aires, Argentine : IECS; 2008. Disponible à : <http://www.iecs.org.ar/>.

- Issa J. HIFU prostate Tx burns tumours – and cash. *National Review of Medicine* 2008;5(3).
Disponible à : http://www.nationalreviewofmedicine.com/issue/2008/03/5_advances_medicine01_3.html.
- Murat FJ et Gelet A. Current status of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: Technology, clinical outcomes, and future. *Curr Urol Rep* 2008;9(2):113-21.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.1.2008: Prostate cancer. Jenkintown, PA : NCCN; 2008. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: Diagnosis and treatment. Full guideline. Londres, Angleterre : NICE; 2008. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. Interventional Procedure Guidance 118. Londres, Angleterre : NICE; 2005. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/IPG118publicinfo.pdf>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedures overview of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer. Londres, Angleterre : NICE; 2004. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/IP230overview.pdf>.
- Orovan WL. High intensity focused ultrasound: A Canadian perspective [The Barqawi/Crawford article reviewed]. *Oncology* 2008;22(2):129, 133.
- Rebillard X, Soulié M, Chartier-Kastler E, Davin JL, Mignard JP, Moreau JL, Coulanges C. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101(10):1205-13.
- Société canadienne du cancer (SCC) et Institut national du cancer du Canada (INCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2008. Toronto, ON : SCC; 2008. Disponible à : http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86755361/46/14/404639205cw_rfl_hbc_supplement_2005_fr.pdf.
- Tsakiris P, Thüroff S, de la Rosette J, Chaussy C. Transrectal high-intensity focused ultrasound devices: A critical appraisal of the available evidence. *J Endourol* 2008;22(2):221-9.
- Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, Shoji S, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T. 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.
- Wilt TJ, Shamliyan T, Taylor B, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, et al. Comparative effectiveness of therapies for clinically localized prostate cancer. Comparative Effectiveness Review No. 13. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2008. Disponible à : http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/2008_0204ProstateCancerFinal.pdf (rapport final); http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/2008_0204ProstateCancerFinalAppend.pdf (annexes).



**Agence d'évaluation des technologies et des
modes d'intervention en santé**

2021, avenue Union, bureau 10.083

Montréal (Québec) H3A 2S9

Tél. : (514) 873-2563

Télec. : (514) 873-1369

aetmis@aetmis.gouv.qc.ca

<http://www.aetmis.gouv.qc.ca>

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Le traitement du cancer de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité. Note informative préparée par François Pierre Dussault. AETMIS NI-2008-01:1-22.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2008

Bibliothèque et Archives Canada, 2008

ISBN 978-2-550-54177-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2008.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

20ans
AVEC VOUS
POUR LA SANTÉ

**Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé**

Québec

