

Traitement par cryothérapie du cancer de prostate

La cryothérapie est utilisée dans le traitement du cancer de la prostate et du cancer du rein depuis presque cinquante ans. Pour le cancer de la prostate, elle a été optimisée depuis le début des années 1990, grâce à l'approche transpérinéale. La cryothérapie est une technique basée sur l'implantation de fines aiguilles dans la prostate pour la geler. La cryothérapie peut être de première intention, ou de seconde intention pour une récurrence après radiothérapie. Le point sur cette technique et ses bénéfices attendus.

Mots-clés :
Chirurgie focale,
Cryothérapie,
Prostatectomie

Anne-Marie Drieux, journaliste scientifique, Montrouge.

En collaboration avec le Dr Hervé Baumert, Chef du service de chirurgie urologique, Murielle Hargues, IBODE, et Valérie Belin, cadre infirmier, Hôpital Saint-Joseph, Paris.

La cryothérapie, également appelée cryochirurgie, cryoablation ou traitement ciblé par cryoablation, fait référence à l'application d'un froid extrême pour détruire les tissus malades, y compris les cellules cancéreuses. Le mot "cryochirurgie" vient du grec *Kruos* (froid) et *Kherurgia* (geste thérapeutique manuel). Il s'agit d'une technique de destruction tissulaire contrôlée, fiable, reproductible, non sanglante, rapide et aisée. Les utilisations principales se rencontrent en dermatologie et ophtalmologie. Les intérêts pour la cryothérapie ont augmenté ces dernières années grâce aux progrès technologiques, favorisant sa pratique en cancérologie.

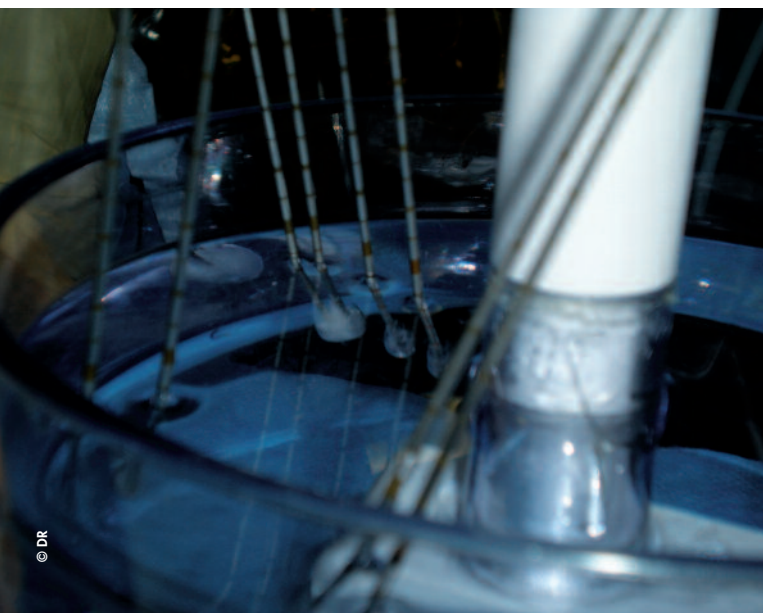
Un peu d'histoire

Les techniques de cryothérapie datent du milieu des années 1800, quand James Arnott démontra l'efficacité de mélange sel/glace de - 8 à - 12°C, pour le traitement local des cancers du sein, du col utérin et de la peau (1). Les avancées

médico-chirurgicales vont venir de la description du mécanisme de liquéfaction de l'air par le physicien français Louis Paul Cailletet en 1887, et de l'invention d'un récipient de stockage adiabatique de l'air liquéfié en 1890 par James Dewar. Ces découvertes ont facilité et popularisé l'utilisation des basses températures dans le traitement des lésions bénignes cutanées. La cryochirurgie moderne est née en 1961 avec l'invention par Cooper et Lee, d'un système cryogénique à l'azote liquide atteignant - 190°C à l'extrémité de la sonde, utilisé pour le traitement de pathologies neuro-musculaires (2). Cooper propose rapidement que cette technique soit appliquée pour traiter d'autres tumeurs (3). Les sondes à azote liquide ont été ainsi utilisées dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate et du cancer prostatique dès le début des années 1960 (4, 5). C'est la cryothérapie dite de première génération ; cependant les complications étaient sévères et fréquentes. Dans les années 1990, la cryothérapie de seconde génération améliore la technique avec le réchauffement urétral. L'arrivée de la cryothérapie dite de troisième génération, dans les années 2000, alliant les gaz argon/hélium versus azote liquide, et l'utilisation de logiciels informatiques performants ont permis une plus grande précision dans le geste, un meilleur contrôle de la température et une réduction de la morbidité (6, 7). Les techniques de cryochirurgie sont utilisées à présent, dans un certain nombre d'indications en urologie pour le traitement de cancer de prostate à faible risque et risque intermédiaire et pour le carcinome rénal.

Le principe biophysique

La cryothérapie repose sur le principe de l'effet Joule-Thomson, phénomène lors duquel la température d'un gaz diminue, lorsque ce dernier subit une expansion adiabatique. Les tissus vivants, tant sains que malades, sont détruits par la formation de glace à l'intérieur de la cellule à des températures égales ou inférieures à - 40°C environ (8). Quand la glace se forme à l'extérieur de la cellule, le phénomène d'osmose provoque la rétraction de la cellule du fait de la fuite d'eau vers l'extérieur de la cellule pour rem-



placer l'eau qui s'est transformée en glace. Puis, lors du réchauffement, un mouvement précipité d'eau vers l'intérieur de la cellule provoque l'éclatement de cette dernière. Pour cette raison, la cryothérapie consiste généralement en une série d'étapes de congélation et décongélation des tumeurs. Ainsi, la destruction des tissus s'opère via un certain nombre de mécanismes : cytolyse directe par la formation de cristaux, déshydratation intracellulaire, changements de pH, lésions vasculaires, induction de l'apoptose et activation d'une réponse immunitaire. Les lésions endothéliales conduisent à une aggrégation plaquettaire et à une microthrombose. Une fois les cellules détruites, les composants du système immunitaire éliminent le tissu mort. Un certain nombre d'études suggèrent que cette intervention stimule également le système immunitaire à attaquer les cellules cancéreuses restantes.

Le mode opératoire

Il s'agit dans le cas du cancer de prostate, de congeler la glande prostatique en y introduisant des sondes-aiguilles générant un froid intense par la formation de petites boules de glace. L'intervention se déroule sous anesthésie générale. L'infirmière du bloc opératoire prépare le matériel dans des conditions d'aseptie. (Image 1)

L'infirmière vérifie les appareils. Elle prépare le patient. Ensuite, seul le chirurgien intervient. Techniquement, les sondes de la taille d'une longue paille à cocktail, sont insérées à travers la peau du périnée, directement dans la glande, avec l'aide d'une sonde échographique transrectale. Le chirurgien détermine le nombre d'aiguilles à utiliser en fonction de la taille de la prostate et du type d'aiguilles employées (9). (Image 2) Le chirurgien se sert du dispositif d'imagerie pour cibler la tumeur.

Le protocole s'effectue en plusieurs étapes : les aiguilles diffusent tour à tour du gaz argon, qui congèle les tissus à une température de -40°C à -60°C , puis du gaz hélium qui les réchauffe. Le tissu tumoral est la cible de deux cycles de congélation-réchauffement ; sous l'action du froid, les membranes des cellules cancéreuses se rompent et les vais-

seaux nourriciers de la tumeur sont obstrués. Cette dernière, faute de vascularisation, se fibrose. Pendant toute la durée de l'intervention, l'urètre est réchauffé en continu, grâce à un cathéter dans lequel circule continuellement un fluide stérile chaud. Un logiciel permet d'évaluer avec précision et de contrôler la température diffusée dans les diverses régions de la prostate. Les capteurs thermiques évitent de congeler au-delà de la glande.

La sélection des patients

La cryothérapie est envisageable pour des patients présentant un cancer localisé de la prostate, ayant un PSA $< 10-15$ ng/ml et un score de Gleason généralement ≤ 7 . L'indication la plus courante est la cryothérapie de première intention, c'est à dire avant tout autre traitement. La prostate est alors congelée en totalité car le cancer de la prostate le plus souvent bilatéral. Lorsque la tumeur est unilatérale et limitée on peut effectuer un traitement dit "focal" (appelé aussi héli-ablation), qui consiste à traiter uniquement la moitié de la prostate malade. Cette cryothérapie focale est en cours d'évaluation. Elle présente l'avantage de ne détruire que le lobe prostatique malade, maintient une efficacité d'action sur le cancer et diminue les éventuels effets secondaires (fonction érectile touchée).

En deuxième intention ou situation de rattrapage, la cryothérapie est réservée aux hommes avec une espérance de vie > 5 ans et dans des situations de récurrence locale (intraprostatique) après radiothérapie.

À l'hôpital Saint-Joseph, de un à deux patients, essentiellement des patients en situation de rattrapage, sont opérés par mois.

Les résultats attendus

La cryothérapie montre d'excellents résultats à court terme et une qualité de vie satisfaisante. Plusieurs études (6, 10, 11) ont démontré, dans les cas favorables, jusqu'à 92 % de survie sans récurrence à sept ans en utilisant les critères ASTRO (American Society of Therapeutic Radiation and Oncology ; récurrence définie par 3 élévations successives



Image 1- L'infirmière du bloc opératoire prépare le matériel dans des conditions d'aseptie.



Image 2 - Les sondes-aiguilles.

du PSA, avec un intervalle de 3 mois minimum entre chaque dosage). Une étude récente (12) menée sur 33 mois montre que 58 % des hommes traités en situation de rattrapage ont un PSA stable à deux ans. Mais les données sur le nombre de patients traités et le recul sont encore trop faibles pour apprécier l'efficacité de la cryothérapie de troisième génération. Une étude menée à partir du registre COLD (Cryo On-Line Database) qui identifie les patients traités entre 1967 et 2007, par cryoablation partielle de la prostate, montre une très forte augmentation de ce traitement focal malgré l'absence de données scientifiques solides (13). Il est cependant juste d'affirmer que les bénéfices de cette technique opératoire sont importants. Il s'agit d'un traitement mini-invasif, peu douloureux.

La cryothérapie nécessite une hospitalisation très courte, voire même, elle pourrait être réalisée en ambulatoire, et les patients récupèrent vite. Il est aussi possible de renouveler le traitement en cas d'échec. La sévérité des complications associées à la cryothérapie a fortement diminué avec l'évolution des techniques utilisées (14). Les fines aiguilles utilisées avec la cryothérapie de troisième génération entraînent très peu de saignements et de lésions. Le risque d'incontinence est faible (< 3 %), ce qui n'est pas le cas avec d'autres traitements du cancer de prostate.

On observe également les complications suivantes : obstruction vésicale (5 %), œdème transitoire du périnée (20 %), fistule rectale (rare, < 0,2 %). Mais la cryothérapie présente un inconvénient majeur : l'impuissance avec un taux d'environ 70 à 80 %, qui tend à s'abaisser après quelques années. Pour assurer la destruction de toutes les cellules cancéreuses, le tissu situé au-delà de la prostate est aussi gelé et donc les bandelettes neurovasculaires peuvent être touchées. Ce taux est en revanche faible (environ 10 %) lors de la cryothérapie focale ou seule une bandelette neuro-vasculaire est congelée.

Vigilance et suivi

Le suivi après une cryothérapie de la totalité de la prostate se fait simplement à l'aide du dosage du PSA. Celui-ci doit rester < 0,5 ng/ml. En revanche après une cryothérapie focale, le suivi est plus complexe. Il faut vérifier l'ablation complète des zones de cancer connues et pouvoir détecter un cancer de novo dans la partie de la glande non traitée. Le suivi se fait également grâce au dosage du PSA qui est supérieur à 0,5 ng/ml, mais qui doit rester stable. Des biopsies de contrôles sont réalisées si la situation du patient le nécessite.

Conclusion

La cryothérapie dans le traitement du cancer de prostate connaît une recrudescence d'intérêt. Cela est dû aux progrès technologiques récents qui ont permis une forte diminution des effets secondaires et de la morbidité, tout en maintenant la même efficacité sur le cancer que les autres traitements conventionnels. Alors qu'aujourd'hui, la tendance est de favoriser les traitements mini-invasifs et sachant

Cryothérapie rénale

Le chirurgien congèle la tumeur rénale avec les mêmes aiguilles par voie transcutanée sous contrôle visuel au cours d'une laparoscopie, ou sous contrôle scannographique.

Indications : tumeur de moins de 4 cm chez des patients présentant des comorbidités importantes ou âgés de plus de 70 ans.

Avantages : traitement mini-invasif, très peu douloureux, hospitalisation courte, 2 fois moins de complications que la néphrectomie partielle.

Remarque : n'ayant pas de contrôle anatomopathologique, il est essentiel d'avoir la confirmation de la nature tumorale par une biopsie de la lésion préalablement à sa destruction.

que la plupart des hommes sont diagnostiqués à un stade non métastatique, le traitement par cryothérapie du cancer de la prostate pourrait bien être l'alternative de la prostatectomie radicale pour les patients à faible risque. ■

Déclaration d'intérêt : Pas de conflit d'intérêt sur le sujet.

Bibliographie

1. Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anesthetic temperature in cancer. *Lancet* 1850 ; 2 : 257-9.
2. Cooper I. et Lee A. Cryostatic congelation : a system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis* 1961 ; 133 : 259-63.
3. Cooper I. Cryogenic surgery : a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tumors. *New Engl J Med* 1963 ; 268 : 743-9.
4. Gonder M. Soanes W. et Smith V. Experimental prostate cryosurgery. *Invest Urol* 1964 ; 1 : 610-9.
5. Gonder M. Soanes W. et Shulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol* 1966 ; 3 : 372-8.
6. Han K.R., Cohen J.K., Miller R.J. et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003 ; 170 : 1126-30.
7. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. *European Urology* 2006, 50 : 927-34.
8. Maccini M, Sehir D, Pompeo A, et al. Biophysiological considerations in cryoablation: a practical mechanistic molecular review. *Int Braz J Urol*. 2011 ; 37 (6) : 693-6.
9. Pareek G. et Nakada S.Y. The current role of cryotherapy for renal and prostate tumors. *Urologic Oncology: seminars and original investigations* 2005, 23 : 361-6.
10. Rebillard X. et Ruffion A. Cryothérapie dans le traitement du cancer localisé de la prostate. *Progrès en Urologie* 2005, 15 : 1135-6.
11. Tsivian M. et Polascik T.J. Focal cryotherapy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2010, 11 : 147-51.
12. Philippou P., Yap T. et Chingwundoh F. Third-Generation Salvage Cryotherapy for Radiorecurrent Prostate Cancer : A Centre's Experience. *Urol Int*. 2012 Jan 24.
13. Ward J.F and Jones J.S. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int*. 2011 Oct 28.
14. Langenhuijsen J.F., Broers E. et Vergunst H. Cryosurgery for prostate cancer : an update on clinical results of modern cryotechnology. *European Urology* 2009, 55 : 76-86.

Les soins infirmiers en cryothérapie

L'intervention se réalisant sous anesthésie générale, elle nécessite le maintien du patient à l'hôpital durant une période allant de 48 à 72 heures mais elle pourrait très bien se dérouler en chirurgie ambulatoire.

1/ Les soins pré-opératoires

Admission du patient : en règle générale, la veille de l'opération.

Visite pré-opératoire avec le médecin-anesthésiste.

Préparation du patient :

- Toilette bétadinée,
- Examen cytbactériologique des urines (ECBU) stérile,
- Dernière vérification de la stérilité des urines juste avant le bloc par BU négative,
- Biologie sanguine (coagulation, numération formule sanguine, biochimie),
- Groupage sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) à jour,
- Rasage de la zone périnéale (de manière à permettre une meilleure adhérence du champ stérile),
- Lavement la veille et le jour de l'intervention (afin de garantir la vacuité de l'ampoule rectale et faciliter l'introduction de la sonde d'échographie).



2/ Préparation du patient au bloc opératoire

Installation du patient en décubitus dorsal sur gélatine, bras en croix, position gynécologique avec les jambes bien relevées (*photo en bas à gauche*).

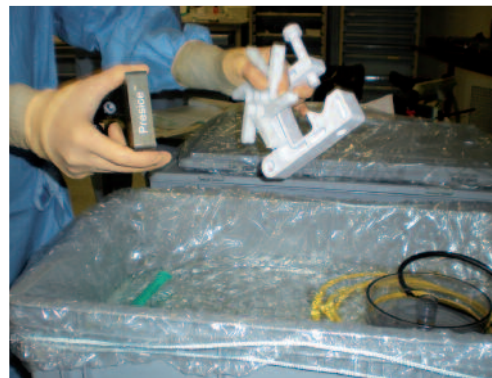


Équipement :

Réchauffeur à urètre, échographe, appareil de cryothérapie, bouteilles de gaz (*photo ci-contre*), table d'instrumentation.

Matériel :

Le matériel est désinfecté dans de l'alkacide (*photo ci-dessous*).



3/ Surveillance post-opératoire

Le rôle de l'IDE est de veiller à/aux :

- Paramètres post-opératoires,
- Diurèse (retour du patient avec sonde urinaire),
- Douleur pelvienne,
- Survenue d'un hématome périnéal ou œdème du scrotum,
- Hématurie.

À J1 : ablation de la perfusion, si la biologie sanguine est normale.

À J2 : ablation de la sonde urinaire (retour à domicile le jour même si le patient a uriné).

Un rendez-vous post-opératoire à 3 mois est donné au patient, avec une ordonnance d'ECBU et de dosage de PSA à réaliser avant la consultation avec l'urologue. La convalescence est courte et le retour aux activités normales est rapide.