

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****LEVEEN****Électrodes aiguilles de radiofréquence**

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 1er février 2022

Faisant suite à l'examen du 18 janvier 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 1er février 2022.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (USA)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm et des métastases hépatiques ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	– Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie est possible : la résection hépatique chirurgicale – Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie n'est pas possible : les autres techniques de destruction focalisée – Dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm : les autres techniques de destruction focalisée
Amélioration du Service attendu (ASA)	– Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie est possible : ASA de niveau III par rapport à la résection hépatique chirurgicale – Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie n'est pas possible : ASA de niveau II par rapport aux autres techniques de destruction focalisée – Dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm : ASA de niveau IV par rapport aux autres techniques de destruction focalisée
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm - Données non spécifiques : 6 recommandations non spécifiques et 1 méta-analyse non spécifique - Données spécifiques : ○ 1 étude contrôlée randomisée comparant LEVEEN par voie percutanée à la résection hépatique chirurgicale dans le traitement des petits CHC uniques ≤ 5 cm (180 patients suivis en moyen $27,9 \pm 10,6$ mois pour les patients traités par LEVEEN et $29,2 \pm 11,9$ mois pour les patients traités par résection hépatique). ○ 2 études contrôlées randomisées comparant LEVEEN par voie percutanée versus autres comparateurs : alcoolisation percutanée (187 patients avec un suivi médian de 35 mois) et un autre type d'électrode de radiofréquence (74 patients avec un suivi moyen de 27 mois). ○ 3 études prospectives (249 patients avec un suivi médian maximum de 34,8 mois) Dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm - Données non spécifiques : 3 recommandations non spécifiques - Données spécifiques : 2 études de faible niveau de preuve (1 étude monocentrique à collecte prospective analyse rétrospective ayant inclus 88 patients consécutifs suivis en médiane 99 mois ; et 1 étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives chez 23 patients avec un suivi médian de 26 mois).
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) - Spécifications techniques - Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe est d'environ 5 600 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	27
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	28
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	28
5.1 Spécifications techniques minimales	28
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	29
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	29
6.1 Comparateurs retenus	29
6.2 Niveaux d'ASA	29
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	30
8. Durée d'inscription proposée	30
9. Population cible	30
Annexes	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires et des métastases hépatiques.

1.2 Modèles et références

Tableau 1 : modèles et références fournis par le demandeur

Électrodes Aiguille	Références	Diamètre de l'électrode déployée (cm)	Longueur Canule (cm)
LEVEEN STANDARD	M001262170	5,0	25
	M001262160	5,0	15
	M001262310	4,0	25
	M001262130	4,0	15
	M001262150	3,5	25
	M001262030	3,5	15
	M001262020	3,5	12
	M001262050	3,0	15
	M001262040	3,0	12
LEVEEN COACCESS	M001262240	4,0	15
	M001262230	3,5	15
	M001262220	3,0	15
LEVEEN SUPERSLIM	M001262290	3,0	25
	M001262280	3,0	15
	M001262270	2,0	25
	M001262260	2,0	15

1.3 Conditionnement

Unitaire.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm et des métastases ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires. »

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

« Résection hépatique chirurgicale »

1.4.3 ASA revendiquée

« ASA revendiquée de niveau II (Amélioration importante) »

2. Historique du remboursement

Le DM a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 23/04/2019¹. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le traitement de petites tumeurs du rein T1a (≤ 3 cm) pour les situations où la chirurgie est à haut risque : contre-indication à la chirurgie ; patients présentant plusieurs facteurs de comorbidité ; certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale pré-existante) avec risque d'insuffisance rénale terminale après néphrectomie partielle. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 19/02/2020 (Journal officiel du 21/02/2020) : SYSTÈME D'ABLATION PAR RADIOFRÉQUENCE DE TUMEUR REIN, ÉLECTRODE, BOSTON, LEVEEN, (code LPP 5356180).

LEVEEN a été à nouveau évalué en date du 21/09/2021³. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille ≤ 3 cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique ; et le traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille ≤ 3 cm et en nombre limité (<5) en cas de non-éligibilité à la chirurgie.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°0 2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Les électrodes aiguilles pour ablation par radiofréquence sont composées d'une aiguille isolée électriquement et d'une extrémité non isolée. L'électrode aiguille est reliée au générateur de radiofréquence RF 3000 par un câble.

¹ Avis de la Commission du 23/04/2019 relatif à LEVEEN, électrodes aiguilles de radiofréquence. HAS; 2019. <http://www.has-sante.fr>

² Arrêté du 19/02/2020 relatif à l'inscription de LEVEEN de la société BOSTON au chapitre 3.2 du titre 5 de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/02/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 07/09/2021]

³ Avis de la Commission du 21/09/2021 relatif à LEVEEN, électrodes aiguilles de radiofréquence. HAS; 2019. <http://www.has-sante.fr>

Les électrodes de la gamme LEVEEN ont une forme de parapluie :

- Électrodes aiguilles LEVEEN STANDARD

L'extrémité non isolée est composée d'une électrode se déployant en forme de parapluie afin de favoriser la pénétration de la lésion et stabiliser le positionnement de la sonde.

- Électrodes aiguilles LEVEEN COACCESS

Le système d'électrode aiguille LEVEEN COACCESS se compose d'un kit d'introduction (canule isolée avec un stylet de verrouillage) et d'une électrode (réseau avec poignée de déploiement intégrée). L'électrode est conçue pour une mise en place coaxiale dans la canule isolée. Le système coaxial peut être utilisé pour la cartographie pré-procédurale des lésions. L'ensemble d'introducteur et canule est compatible avec la plupart des dispositifs de biopsie pour tissus mous, permettant d'éviter une 2^{ème} perforation pour le prélèvement de la biopsie.

- Électrodes aiguilles LEVEEN SUPERSLIM

Elles ont la particularité de présenter un petit diamètre externe (électrode non déployée). Par exemple, pour la forme de diamètre de l'électrode déployée 3 cm et de longueur 15 cm, les électrodes aiguilles de LEVEEN SUPERSLIM sont plus fines avec un diamètre externe de 1,47 mm (17G) versus un diamètre externe de 1,83 mm (15 G) pour les électrodes aiguilles LEVEEN STANDARD.

D'après la notice, le dispositif LEVEEN est non IRM compatible. Il ne doit pas être utilisé dans une salle d'imagerie par résonance magnétique.

3.3 Fonctions assurées

La radiofréquence est une technique de thermo-ablation (ou thermodestruction).

Le courant électrique délivré par l'électrode entraîne l'augmentation de température des tissus environnants au-delà de 50°C, les protéines se dénaturent jusqu'à l'ablation totale du tissu cible. La quantité d'énergie nécessaire pour atteindre une dissection totale et une coagulation dépend du volume de tissu à traiter et de l'effet de dissipation de la chaleur du réseau vasculaire local. Pour atteindre cette dissection du tissu, la puissance de sortie et la durée du traitement peuvent être contrôlées et réglées par le médecin. Les algorithmes applicables à chaque taille de réseau sont fournis uniquement en tant que guides de traitement. Le générateur RF 3000 utilise une mesure directe de réaction d'impédance provenant des tissus cibles pour surveiller la progression de l'ablation.

Pour la gamme LEVEEN, l'ablation débute à l'extrémité des baleines en progressant entre et en dehors des baleines. La géométrie de l'aiguille permet d'obtenir des zones d'ablation sphériques.

La thermo-ablation peut être faite sous anesthésie générale ou sous sédation consciente. Le système peut être utilisé par voie percutanée ou laparoscopique. Le positionnement des électrodes nécessite le plus souvent un guidage mixte échographique et tomodensitométrie.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 68, 01/01/2022), les actes associés sont référencés sous le chapitre « Destruction de tumeur hépatique ».

Tableau 2 : actes associés

Code	Libellé de l'acte
------	-------------------

HLNM001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage échographique Indication : carcinome hépatocellulaire $\leq$ à 5 cm et métastases $\leq$ à 3 cm à l'exclusion de lésion proche du hile car risque de sténose Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale ; radiologue, gastroentérologue, chirurgien, après formation spécifique, peuvent faire cette intervention Environnement : spécifique ; équipe pluridisciplinaire pour décision et suivi des complications ; environnement spécifique chirurgical à proximité Anesthésie (ZZLP025)
HLNK001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique Indication : carcinome hépatocellulaire $\leq$ à 5 cm et métastases $\leq$ à 3 cm lorsque la tumeur n'est pas repérée par échographie et est spontanément visible par scanographie à l'exclusion de lésion proche du hile car risque de sténose Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale ; radiologue, gastroentérologue, chirurgien, après formation spécifique, peuvent faire cette intervention Environnement : spécifique ; équipe pluridisciplinaire pour décision et suivi des complications ; environnement spécifique chirurgical à proximité Anesthésie

Les actes HLNC003 et HLNA007 relatif à la « Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence » respectivement « par cœlioscopie » ou « par laparotomie » sont également référencés. Le traitement de choix reste l'abord percutané mais dans certaines situations, la résection hépatique et la radiofréquence par cœlioscopie ou par laparotomie peuvent être utilisées de manière concomitante dans le traitement des métastases hépatiques.^{4,5}

D'après la notice, le dispositif LEVEEN est non IRM compatible. Il ne doit pas être utilisé dans une salle d'imagerie par résonance magnétique. L'acte « HLNN900 Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage remnographique [IRM] » n'est pas réalisable.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 23/04/2021⁶, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans le traitement de petites tumeurs du rein T1a ($\leq$ 3 cm) pour les situations où la chirurgie est à haut risque (contre-indication à la chirurgie ; patients présentant plusieurs facteurs de comorbidité ; certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale préexistante) avec risque d'insuffisance rénale terminale après

⁴ Guide d'utilisation de la thermodestruction par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale - Comité de l'évolution des pratiques en oncologie de 2008 - Québec

⁵ Thésaurus national de cancérologie digestive, Chap 4 sur le cancer colorectal métastatique (mars 2020)
<https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

⁶ Avis de la HAS relatif au dispositif LEVEEN du 23/04/2021, www.has-sante.fr

néphrectomie partielle), avec ASA de niveau II par rapport à l'absence de traitement dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée, et ASA de niveau IV par rapport à la néphrectomie partielle dans les autres situations retenues., sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques : 7 recommandations professionnelles, une méta-analyse, 4 études monocentriques ;
- Données spécifiques : 6 études monocentriques spécifiques aux électrodes aiguilles LEVEEN et une étude ayant utilisé des électrodes aiguilles LEVEEN et SOLOIST, portant sur un total de 365 patients (de 10 à 165 patients) avec un recul de 18 à 54,6 mois.

Dans son avis du 21/09/2021⁷, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant :

Traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille ≤ 3 cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique ; avec une ASA de niveau II par rapport à l'absence de traitement, sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques : treize évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus d'experts et une méta-analyse
- Données spécifiques : une étude prospective multicentrique non comparative (42 patients inclus, 36 éligibles, 32 évaluables dont 27 pour le critère principal et suivis jusqu'à 3 ans).

Traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille ≤ 3 cm et en nombre limité (<5) en cas de non-éligibilité à la chirurgie ; avec une ASA de niveau IV par rapport à la radiothérapie stéréotaxique sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques : cinq évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus non spécifiques, une méta-analyse non spécifique, une étude non spécifique multicentrique, à collecte des données prospective et ayant inclus majoritairement des électrodes LEVEEN
- Données spécifiques : Une étude multicentrique avec collecte rétrospective des données (53 patients inclus, soit 100 métastases, avec un suivi médian de 61 mois). Deux études monocentriques avec collecte rétrospective des données à faible nombres de patients inclus (27 patients soit 66 métastases avec suivi médian de 21,3 mois et 29 patients soit 47 métastases, avec un suivi moyen de 50 mois).

4.1.1.2 Données concernant les carcinomes hépatocellulaires

Données non spécifiques à LEVEEN dans le CHC

Six (6) recommandations professionnelles, et 1 méta-analyse évaluant la radiofréquence dans le traitement du CHC sont disponibles.

Recommandations professionnelles

Thésaurus national de cancérologie digestive 2021⁸

Un traitement par radiofréquence **percutanée** monopolaire est envisageable si la tumeur mesure **moins de 3 cm**, est accessible à la ponction **sous échographie ou scanner**, et se situe **à distance du hile et des grosses voies biliaires**. Une anastomose bilio-digestive ou une ascite importante sont

⁷ Avis de la HAS relatif au dispositif LEVEEN du 21/09/2021, www.has-sante.fr

⁸ Thésaurus national de cancérologie digestive, chap. 7 Carcinome hépatocellulaire (juin 2021) <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>

des contre-indications. C'est une alternative à la chirurgie⁹. Il est admis qu'une destruction percutanée doit être proposée aux malades ne relevant pas d'une résection.

Pour les nodules de CHC < 3 cm, le choix de la thérapeutique la plus adaptée au patient, doit être élaboré en RCP en tenant compte de la taille, de la localisation et de l'extension tumorale, du stade de l'hépatopathie sous-jacente, de l'état général du patient et du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non...).

Si la radiofréquence est impossible, l'alcoolisation percutanée est une alternative pour les CHC < 2 cm (la radiofréquence nécessite moins de séances et est associée à une récurrence locale et globale plus longue). De nouvelles méthodes (radiofréquence multipolaire, électroporation irréversible, radiothérapie stéréotaxique, radioembolisation) sont en cours d'évaluation.

Après destruction percutanée, le suivi doit se faire idéalement dans le centre ayant pratiqué le geste par IRM (ou par scanner/tomodensitométrie/TDM)¹⁰ et échographie en fonction des habitudes des centres selon un rythme trimestriel pendant 2/3 ans puis semestriel. En l'absence de consensus, et compte-tenu des contraintes d'accessibilité aux équipements de radiologie (IRM/TDM), il pourra être proposé au minimum le schéma de surveillance suivant : clinique + biologie (tests hépatiques et AFP [alpha-fœtoprotéine]) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ; scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ; imagerie hépatique : tout d'abord surveillance post-thérapeutique (IRM hépatique a M1 puis IRM (ou à défaut TDM) hépatique - échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 à 3 ans ; et après cette surveillance, détection de nouveaux CHC, deux attitudes possibles : soit IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie ; soit échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

Tableau 3 : Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit CHC selon le thésaurus TNCD 2021 (aucun critère n'est en lui-même décisif)

Critères de choix		Destruction percutanée	Résection chirurgicale
Nombre et taille	Nodule unique	≤ 3 cm	3 à 5 cm
	≥ 2 nodules	2 ou 3 Dans des zones éloignées	2 ou 3 Dans le même segment
Localisation		Profonde	Superficielle
Fonction hépatique		Bonne *	Excellente **
Hypertension portale		Oui	Non

* Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh.

** Critères à définir

European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018¹¹

⁹ Six (6) études randomisées et de 6 études rétrospectives ont comparé la résection hépatique à la radiofréquence. L'ensemble de ces études présente une puissance statistique limitée du fait d'effectifs de malades restreints. Parmi les études randomisées, 2 études sont positives en survie globale et 3 en survie sans récurrence en faveur de la chirurgie. Parmi les études rétrospectives, 2 études sont positives en survie globale en faveur de la chirurgie et 2 en survie sans récurrence en faveur de la chirurgie. La majorité des études montre un nombre de complications majeures significativement inférieur après la radiofréquence par rapport à la chirurgie.

¹⁰ L'acte de radiofréquence avec les électrodes aiguilles LEVEEN ne peut pas être réalisé par IRM, les électrodes aiguilles LEVEEN n'étant pas IRM compatibles.

¹¹ Vogel A, Cervantes A, Chau I, Danielle B, Llovet JM et al, Hepatocellular carcinomas: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., Annals of Oncology 2018, 29 (supl 4) iv238-iv255

Dans les stades très précoces (BCLC¹² 0) avec des tumeurs de diamètre < à 2 cm, la radiofréquence a montré des résultats similaires à la résection hépatique et peut être recommandée en première ligne de traitement, du fait d'une invasivité et une morbidité moindres par rapport à la chirurgie. [II, A]

Chez les patients à un stade précoce (BCLC A) présentant jusqu'à 3 tumeurs au maximum, de diamètre ≤ à 3 cm à distance des voies biliaires, la radiofréquence peut être considérée comme une alternative de première ligne à la résection si la taille de la tumeur et la fonction hépatique sont adéquates [III, A].

L'ablation par micro-ondes peut également être utilisé pour le traitement des stades très précoces. L'alcoolisation n'a plus de place depuis que la radiofréquence a montré un meilleur contrôle de la maladie.

European Association for the Study of the Liver (EASL) 2018¹³

Le choix du traitement doit être discuté par une équipe multidisciplinaire.

La résection chirurgicale est le traitement de choix chez les patients avec un HCC non cirrhotique et est recommandée chez tous les HCC unique et en particulier celui de plus de 2 cm quand la fonction hépatique est préservée et qu'un volume résiduel suffisant est maintenu.

La thermodestruction par radiofréquence est le traitement de référence pour les patients avec une tumeur de grade BCLC 0 et de grade BCLC A¹⁴ **chez qui la chirurgie ne peut être réalisée** (niveau de preuve élevé ; recommandation forte).

La radiofréquence des tumeurs uniques de 2 à 3 cm de diamètre est une **alternative à la résection chirurgicale** en tenant compte de facteurs techniques (localisation de la tumeur) et des conditions hépatiques et extra-hépatiques des patients.

Chez les patients avec **un stade très précoce (BCLC-0)**, l'ablation par radiofréquence dans les localisations favorables peut être adoptée comme une thérapie de **première ligne** même chez les patients éligibles à la chirurgie (niveau de preuve modéré, recommandation forte).

La thermodestruction par micro-ondes a montré des résultats prometteurs pour le contrôle local et la survie (niveau de preuve faible) : 15 études (dont 14 à collecte rétrospectives des données) et deux méta-analyses comparant la radiofréquence et l'ablation par micro-ondes ont observés des taux de survie globale et de complications similaires. Les autres techniques ablatives sont en cours d'investigation. L'alcoolisation peut être une option lorsque la thermodestruction n'est pas réalisable pour des tumeurs de moins de 2 cm (niveau de preuve élevé, recommandation forte).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2018¹⁵

Les recommandations américaines de l'AASLD préconisent pour les CHC T1 (1 lésion < 2 cm) ou T2 (1 lésion 2-5 cm or 2-3 lésions ≤ 3 cm) résécables avec cirrhose Child-Pugh Classe A : la

¹² Barcelona Clinic Liver Cancer System

¹³ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018 vol. 69 j 182–236

¹⁴ Le CHC au stade très précoce (BCLC stade 0) est défini comme la présence d'une tumeur unique de diamètre <2 cm sans invasion vasculaire/satellites chez les patients avec en bon état de santé (ECOG-0) et avec une fonction hépatique bien préservée (Child-Pugh A class). Le stade précoce (BCLC stade A) est défini comme la présence de maximum 3 nodules de diamètre <3 cm, chez les patients avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A class) et un bon état de santé (PS0).

¹⁵ Heimbach J K, Kulik L M, Finn R S, Sirlin C B, AASLD guidelines for the treatment of Hepatocellular Carcinoma, Hepatology, 2018, Vol 67, N° 1: 358-380

chirurgie en première intention versus l'ablation par radiofréquence (niveau de preuve modéré, recommandation avec conditions).

Alors que les petites tumeurs uniques de diamètre < 2,5 cm qui sont localisées favorablement peuvent être traitées soit par résection soit par ablation par radiofréquence ; les tumeurs plus larges que 2,5 – 3 cm, multifocales, ou proche d'un grand vaisseau ou d'une voie biliaire ont des options d'ablation limitées.

Les études randomisées comparant la résection hépatique et la radiofréquence ont été réalisées en Asie, chez des patients ayant une prévalence supérieure pour l'hépatite B (incluant des hépatites B sans cirrhose, associées à des carcinomes hépato-cellulaires (CHC), ainsi qu'une prévalence plus faible des autres pathologies hépatiques (comme la stéatopathie non alcoolique ou l'hépatite C) par rapport aux patients occidentaux. L'impact de ces différences démographiques sur les conséquences oncologiques des différents traitements n'est pas connu.

De plus, dans la revue systématique de Weis et al¹⁶, les auteurs concluent que le nombre de patients n'est pas suffisant pour conclure de manière fiable que ce soit pour la comparaison de l'ablation par radiofréquence versus résection ou versus d'autres techniques. La taille de la lésion était le facteur de risque déterminant dans cette revue systématique.

Trois essais contrôlés randomisés (ECR) ont comparé la radiofréquence versus la résection, incluant au total 578 patients (Huang 2010¹⁷, Feng 2012¹⁸ et Chen 2006¹⁹ (qui est l'essai pivot présenté ci-après).

Selon GRADE, les deux études Huang 2010, Feng 2012 avaient un faible risque de biais et une qualité de démonstration modérée. Ces deux études ont montré que la résection hépatique était plus efficace que la radiofréquence concernant la survie globale (HR 0,56 ; CI 95% 0,40 – 0,78), ainsi que concernant la survie à 2 ans (HR 0,38 ; CI 95% 0,17 – 0,84). Dans l'essai Huang et al., la survie après résection était favorable par rapport à la radiofréquence (p=0,03) même chez les patients avec des petites tumeurs.

L'étude Chen 2006¹⁹ (essai pivot présenté ci-après) avait selon les auteurs de la recommandation un fort risque de biais. Lorsque cette étude est ajoutée à l'analyse, la différence de survie entre résection et radiofréquence devient non significative (HR 0,71 ; CI 95% 0,44 – 1,15). La raison du risque de biais augmenté dans cette étude est dû à un grand nombre de patients (n=19) qui sont passés du groupe radiofréquence ou groupe résection alors qu'ils étaient compris dans la population ITT de la radiofréquence pouvant engendrer une surestimation de l'effet radiofréquence. Le taux de complications était supérieur pour la résection par rapport à la radiofréquence (OR 8,3).

Une étude multicentrique à collecte rétrospective (Pompili 2013²⁰) incluant 544 patients Child-Pugh Classe A, a observé un taux de complications similaire (résection : 4,5% ; radiofréquence : 2% ; p =

¹⁶ Weis S, Franke A, Mössner J, Jakobsen JC, Schoppmeyer K. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec 19;(12):CD003046. doi: 10.1002/14651858.CD003046.pub3. PMID: 24357457.

¹⁷ Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg. 2010 Dec;252(6):903-12. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656. PMID: 21107100.

¹⁸ Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Oct;57(4):794-802. doi: 10.1016/j.jhep.2012.05.007. Epub 2012 May 23. PMID: 22634125.

¹⁹ Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH et al, A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma, Annals of Surgery 2006, 243: 321-328

²⁰ Pompili M, Saviano A, de Matthaeis N, Cucchetti A, Ardito F, Federico B, Brunello F, Pinna AD, Giorgio A, Giulini SM, De Sio I, Torzilli G, Fornari F, Capussotti L, Guglielmi A, Piscaglia F, Aldrighetti L, Caturelli E, Calise F, Nuzzo G, Rapaccini GL, Giulianti F. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤3 cm. Results of a multicenter Italian survey. J Hepatol. 2013 Jul;59(1):89-97. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.009. Epub 2013 Mar 22. PMID: 23523578.

0,101), un taux de récurrence similaire (résection : 56% ; radiofréquence : 57,1% ; $p = 0,765$), et un taux de survie à 4 ans similaire (résection : 74,4% ; radiofréquence : 66,2% ; $p = 0,353$).

Il n'existe pas d'étude comparative directe entre la résection hépatique versus d'autres thérapies loco-régionales comme la radiothérapie, ou l'ablation par micro-ondes.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018²¹

Pour envisager un traitement par ablation, les tumeurs doivent avoir une localisation accessible. Une attention doit être apportée lorsque les tumeurs sont localisées près de vaisseaux majeurs, des voies biliaires, du diaphragme, et d'autres organes intra-abdominaux. Les techniques d'ablation sont la radiofréquence, la cryoablation, l'injection percutanée d'alcool (alcooolisation) et l'ablation par micro-ondes. L'ablation seule peut être envisagée pour le traitement de tumeurs de diamètre $\leq$ à 3 cm chez des patients sélectionnés par une équipe pluridisciplinaire.

American College of Radiology (ACR) 2016²²

L'ablation seule, comme une alternative à la chirurgie, peut être envisagée pour le traitement de tumeurs de diamètre $\leq$ à 3 cm. Les techniques d'ablation sont la radiofréquence mais également la cryoablation et l'ablation par micro-ondes.

Au total, le choix du traitement doit être discuté par une équipe multidisciplinaire en tenant compte de la taille, de la localisation et de l'extension tumorale, du stade de l'hépatopathie sous-jacente, de l'état général du patient et du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non...).

L'ensemble des recommandations indiquent que la radiofréquence est le traitement de choix pour les nodules de CHC < 3 cm lorsque la chirurgie n'est pas possible.

Concernant le traitement des CHC < 3 cm lorsque la chirurgie est possible, la radiofréquence est une alternative à la résection hépatique. Les recommandations ne sont pas toutefois pas strictement convergentes :

- D'après l'AASLD, la résection hépatique reste le traitement de référence et la radiofréquence est une alternative chez des patients sélectionnés par une équipe pluridisciplinaire.
- D'après l'ESMO et l'EASL, la radiofréquence est le traitement de référence dans les stades très précoces (BCLC0) avec des tumeurs de diamètre < 2 cm alors que la résection hépatique reste la référence chez les patients à un stade précoce (BCLC A) présentant jusqu'à 3 tumeurs au maximum, de diamètre $\leq$ à 3 cm à distance des voies biliaires.
- D'après le Thésaurus national de cancérologie digestive, le choix de la thérapeutique doit être élaboré en RCP en tenant compte différents critères : l'ablation par radiofréquence est proposée lorsque la taille est ≤ 3 cm, avec un nombre de nodules de 2 ou 3 et éloignés les uns des autres, dans une localisation profonde, et que la fonction hépatique est bonne.

²¹ NCCN. Hepatobiliary Cancer. 2020. <https://www.nccn.org> (consulté le 18/01/2022)

²² Kouri B E, Abrams R A, Al-Refaie W B, Azad N., Farrel J, ACR Appropriateness Criteria Radiologic management of hepatic malignancy, J Am Coll Radiol, 2016, 13: 265-273

Tableau 4 : synthèse des recommandations professionnelles relatives au CHC

Recommandations	Indications
TNCD 2021	La radiofréquence percutanée est envisageable pour tumeur de moins de 3 cm, accessible à la ponction sous échographie ou scanner, à distance du hile et des grosses voies biliaires.
ESMO 2018	La radiofréquence est recommandée en première ligne dans les stades très précoces avec des tumeurs de diamètre < à 2 cm. La radiofréquence est une alternative à la résection hépatique chez les patients à un stade précoce présentant jusqu'à 3 tumeurs au maximum, de diamètre ≤ à 3 cm.
EASL 2018	La radiofréquence est le traitement de référence pour les patients avec une tumeur de grade BCLC 0 et A chez qui la chirurgie ne peut être réalisée (évidence haute ; recommandation forte). L'ablation thermique des tumeurs uniques de 2 à 3 cm de diamètre est une alternative à la résection chirurgicale en tenant compte de facteurs techniques (localisation de la tumeur) et des conditions hépatiques et extra-hépatiques des patients. Chez les patients avec un stade très précoce (BCLC-0), l'ablation par radiofréquence dans les localisations favorables peut être adoptée comme une thérapie de première ligne même chez les patients éligibles à la chirurgie (évidence modérée, recommandation forte).
AASLD 2018	Les recommandations américaines de l'AASLD préconisent pour les CHC T1 ou T2 résécables avec cirrhose Child-Pugh Classe A : la chirurgie en première intention versus l'ablation par radiofréquence.
NNCN 2018	L'ablation seule peut être envisagée pour le traitement de tumeurs de diamètre ≤ à 3 cm chez des patients sélectionnés par une équipe pluridisciplinaire.
ACR 2016	L'ablation seule peut être envisagée pour le traitement de tumeurs de diamètre ≤ à 3 cm.

Méta-analyse de Yu et al. (2020)²³

Objectif

Méta-analyse des Essais Contrôlés Randomisés comparant la radiofréquence percutanée et l'hépatectomie partielle dans le traitement des CHC caractérisés par le critère de Milan : cancer unique de diamètre ≤ à 5 cm, ou jusqu'à 3 nodules chacun < à 3 cm, sans métastase extra-hépatiques.

Méthodologie

La méta-analyse est réalisée selon les recommandations PRISMA et AMSTAR et a été enregistrée sur la base PROSPERO. Seules les publications présentant des données avec au minimum des résultats sur 1, 2 et 3 ans de survie globale et des taux de récurrence ont été incluses. La qualité des ECR incluses a été évaluée grâce au score de JADAD. L'évaluation moyenne de la survie a été calculée. L'hétérogénéité entre les publications a été évaluée par les tests de chi 2 (avec une valeur de P faible indiquant une forte hétérogénéité et une valeur de P ≥ 0,1 indiquant une faible hétérogénéité) et des statistiques index I2 (0% indiquant l'absence d'hétérogénéité inter études, variant de 0 à 100 % et décrite comme faible (0-40%), modérée (30-60%), substantielle (50 à 90%) et considérable (75 à 100%). Lorsque I2 était < 50% le modèle à effet fixe a été appliqué, dans les autres situations le modèle à effet aléatoire a été appliqué. Les biais de publication ont été évalués par des graphiques en entonnoir, test de corrélation de rang ajusté de Begg et test de régression asymétrique de Eggers. Dans ces analyses une valeur de P inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

²³ Yu C, Wu S, Zhao J, Lu J, Zhao T, et al., Evaluation of efficacy, safety and treatment-related outcomes of percutaneous radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for small primary liver cancer meeting the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Jan 17:S2210-7401

Résultats

Cinq études contrôlées randomisées (761 patients), réalisées en Asie, ont été incluses : Chen et al. (2006)¹⁹ (essai pivot présenté ci-après), Huang et al. (2010)¹⁷, Feng et al. (2012)¹⁸, Fang et al. (2014)²⁴, et Lee et al. (2018)²⁵.

Quatre études ont obtenu un score de JADAD de 3 ou 4 (qualité méthodologique correcte ou élevée) dont l'étude Chen et al. (2006) et une étude un score de 2 (faible qualité).

En termes de survie globale, les rapports de risque (*risk ratio*) à 1, 2, 3 4 et 5 ans sont de 0,99 (CI 95% : 0,96 ; 1,03) ; 0,95 (CI 95% : 0,84 ; 1,06) ; 0,92 (CI 95% : 0,80 ; 1,07) 0,92 (CI 95% : 0,79 ; 1,08) 0,86 (CI 95% : 0,60 ; 1,25) (I2 respectivement de 0 ; 76 ; 76 ; 61 ; 84 et P respectivement de 0,79 ; 0,33 ; 0,28 ; 0,32 ; 0,43). L'hétérogénéité après la première année est élevée, la validité des résultats en est limitée. La validité externe de cette méta-analyse est difficilement interprétable (certaines méta-analyses antérieures n'ayant pas les mêmes conclusions : D'après Jin et al. (2020)²⁶, la résection hépatique montre des taux de récurrence plus faible mais la radiofréquence montre moins de complications, Qi et al. (2014)²⁷ ainsi que Fu et al. (2014)²⁸ ont conclu que la résection hépatique prolonge la survie globale et diminue les taux de récurrence, alors que Wang et al (2010)²⁹ conclut à une efficacité comparable de la résection hépatique et de la radiofréquence et enfin Xu et al. (2018)³⁰ indiquent ne pas pouvoir conclure).

Tableau 5 : Résultats de la méta-analyse de Yu et al. (2020)

Survie Globale (nombre d'études)	RR (CI 95%)	I2	p
1 an (5 études)	0,99 (0,96 ; 1,03)	0	0,79
2 ans (5 études)	0,95 (0,84 ; 1,06)	76	0,33
3 ans (5 études)	0,92 (0,80 ; 1,07)	76	0,28
4 ans (3 études)	0,92 (0,79 ; 1,08)	61	0,32
5 ans (2 études)	0,86 (0,60 ; 1,25)	84	0,43

²⁴ Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, Wang K, Pan H. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;29(1):193-200. doi: 10.1111/jgh.12441. PMID: 24224779.

²⁵ Lee HW, Lee JM, Yoon JH, Kim YJ, Park JW, Park SJ, Kim SH, Yi NJ, Suh KS. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg Treat Res. 2018 Feb;94(2):74-82. doi: 10.4174/astr.2018.94.2.74. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29441336; PMCID: PMC5801331.

²⁶ Jin, S., Tan, S., Peng, W. et al. Radiofrequency ablation versus laparoscopic hepatectomy for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Onc 18, 199 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01966-w>

²⁷ Qi X, Tang Y, An D, Bai M, Shi X, Wang J, Han G, Fan D. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Gastroenterol. 2014 May-Jun;48(5):450-7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000008. PMID: 24172183.

²⁸ Fu C, Liu N, Deng Q, Li X, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation vs. surgical resection on the treatment of patients with small hepatocellular carcinoma: a system review and meta-analysis of five randomized controlled trials. Hepatogastroenterology. 2014 Sep;61(134):1722-9. PMID: 25436369.

²⁹ Wang S, Qin C, Peng Z, Cao Q, Li P, Shao P, Ju X, Meng X, Lu Q, Li J, Wang M, Zhang Z, Gu M, Zhang W, Yin C. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy for the treatment of clinical stage 1 renal masses: a systematic review and meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2014;127(13):2497-503. PMID: 24985591.

³⁰ Xu XL, Liu XD, Liang M, Luo BM. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Radiology 2018;287:461-472

Les études Brunello (2013)³¹, Laspas (2009)³² et Hocquelet (2015)³³ antérieures à cette méta-analyse et de moindre niveau de preuve n'ont pas été retenues.

Données spécifiques à LEVEEN dans le CHC

Les éléments de preuve s'appuient sur une étude publiée contrôlée randomisée monocentrique versus la résection chirurgicale, 2 études contrôlées randomisées versus d'autres comparateurs que le comparateur de référence et 3 études prospectives.

Étude contrôlée randomisée versus la résection chirurgicale

Étude Chen et al. 2006³⁴

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée monocentrique (Chine) dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la radiofréquence percutanée à la résection chirurgicale dans le traitement des petits CHC uniques.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients avec un CHC unique ≤ 5 cm
- Child-Pugh classe A
- Patients éligibles à la chirurgie et à l'ablation percutanée
- Absence de métastases extra-hépatiques
- Absence d'invasion des branches majeures de la veine porte
- Absence de traitement antérieur pour CHC

Le critère principal était le taux de récurrence à 2 ans.

Cent-quatre-vingts (180) patients ont été randomisés :

- 90 patients dans le groupe LEVEEN (Groupe LEVEEN ITT) par guidage échographique : dont 71 patients ont été traités par radiofréquence. En effet, 19 patients ont retiré leur consentement et ont eu une résection chirurgicale. Sur les 71 patients ayant été traités par radiofréquence, 21 patients ont eu un traitement additionnel soit par radiofréquence soit par injection d'éthanol, et 2 patients par chimio-embolisation trans-artérielle.
- 90 patients dans le groupe résection chirurgicale. Quatre-vingt-huit (88) patients ont été traités par résection chirurgicale et 2 patients ont été traités par laparotomie avec injection d'éthanol (à la suite de la découverte d'une tumeur du foie disséminée).

Le suivi moyen était de $27,9 \pm 10,6$ mois pour les patients traités par LEVEEN et de $29,2 \pm 11,9$ mois pour les patients traités par résection chirurgicale.

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes à l'exception du taux d'ALAT plus élevé dans le groupe LEVEEN. Le diamètre était ≤ 3 cm pour 37/71 patients du groupe LEVEEN et 42/90 du groupe résection chirurgicale.

³¹ Brunello F, Cantamessa A, Gaia S, Carucci P, Rolle E et al, Radiofrequency ablation : technical and clinical long terme outcomes for single hepatocellular carcinoma up to 30mm, European J Gastroenterology & Hepatology, 2013, 25: 842-849

³² Laspas F, Sotiropoulou E, Mylona S, Manataki A, Tsagouli P et al, Computed tomography-guides radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment efficacy and complications, J Gastrointestinal liver dis, 2009, Vol. 18, N) 3: 323-328

³³ Hoquelet A, Balageas P, Laurent C, Blanc JF, Frulio N et al, Radiofrequency ablation versus surgical resection for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a study of 281 western patients, International Journal of Hyperthermia, 2015, 31 (7): 749-757

³⁴ Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH et al, A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma, Annals of Surgery 2006, 243: 321-328

Le taux de survie sans maladie à 2 ans dans le groupe LEVEEN était de 68,6 % et 76,8 % pour le groupe chirurgie.

Les taux de survie sans maladie à 1, 3 et 4 ans dans le groupe LEVEEN étaient de 90,8 %, 59,8 %, 48,2 % et 86,6 %, 69,0 %, 51,6 % pour le groupe chirurgie. Les taux de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans pour le groupe LEVEEN et le groupe chirurgie étaient de 94,4 %, 79,8 %, 68,6 %, 65,9 % et 93,3 %, 82,3 %, 73,4 %, 64,0 %, respectivement. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux traitements.

Lorsque les 19 patients du groupe LEVEEN qui ont finalement été traités par résection hépatique chirurgicale étaient exclu de l'analyse, le taux de survie sans maladie à deux ans était de 69,3% dans le groupe LEVEEN (n=71) et de 76,8% dans le groupe résection chirurgicale (n=90).

Tableau 6 : résultats de l'étude Chen et al. (2006)

	Groupe LEVEEN (n=90)	Groupe chirurgie (n=90)
Taux de survie sans maladie		
1 an	90,8 %	86,6 %
2 ans	68,6 %	76,8 %
3 ans	59,8 %	69,0 %
4 ans	48,2 %	51,6 %
Taux de survie globale		
1 an	94,4 %	93,3 %
2 ans	79,8 %	82,3 %
3 ans	68,6 %	73,4 %
4 ans	65,9 %	64,0 %

La totalité des patients du groupe chirurgie a eu recours à la prise d'antalgiques ; dans le groupe LEVEEN 16 patients. La durée de séjour après chirurgie était de $19,70 \pm 5,61$ et de $9,18 \pm 3,06$ jours après radiofréquence.

Dans le groupe LEVEEN, 3 patients ont présenté des brûlures modérées de la peau au niveau des électrodes et 8 patients ont présenté une fièvre supérieure à 38.5°C après la procédure. Dans le groupe résection hépatique : 2 insuffisances hépatiques, 2 saignements gastro-intestinaux, 27 cas d'ascites modérées/graves, et 19 cas de jaunisses persistantes pendant plus de 30 jours.

L'interprétation des résultats est délicate. Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée en Asie. La population traitée (patients avec un CHC unique ≤ 5 cm) n'est pas strictement comparable à l'indication revendiquée, ni aux recommandations internationales. Le suivi moyen des patients est de 27,9 mois pour le groupe LEVEEN et la taille de l'échantillon de 180 patients au total. Dix-neuf (19) patients du groupe radiofréquence ont eu une résection chirurgicale alors qu'ils sont compris dans l'analyse en intention de traiter (ITT) du groupe LEVEEN.

Études contrôlées randomisées versus d'autres comparateurs

Tableau 7 : Etudes contrôlées randomisées spécifiques versus alcoolisation et versus d'autres électrodes de radio-fréquence

Étude	Méthode	Résultats			
Lin et al., 2005	ECR monocentrique (Asie) LEVEEN + RF 2000 Guidage échographique versus injection percutanée d'éthanol ou d'acide acé- tique Max 3 nodules ≤ 3 cm	187 patients : 62 patients dans le groupe LEVEEN, 62 dans le groupe ETHANOL (PEI) et 63 dans le groupe ACIDE ACETIQUE (PAI)			
		Taux de récurrence locale = 13,3% (8/60 patients)			
		Suivi médian de 35 mois (moy 26,3 m ; EC 12,7, 4-44).			
		LEVEEN (n=60)	PEI (n=55)	PAI (n=58)	
		Taux de récurrence locale (%)	13,3	34,5	29,9
		Taux de survie globale (LEVEEN)= 74%			
		Taux d'EIG (LEVEEN) = 4,8% (3/62 patients)			
Shibata et al., 2006	ECR monocentrique (Asie) LEVEEN + RF 2000 Guidage échographique et scanographique Versus autre type d'élec- trodes Max 3 nodules ≤ 3 cm	36 patients dans le groupe LEVEEN, 38 patients COOL-TIP			
		Suivi moyen 27 mois (+/- 6,8)			
		Succès technique LEVEEN = 39 /42 nodules (93%).			
		1 complication majeure chez 1 patient LEVEEN/36 (2,8%)			
			LEVEEN	COOL-TIP	
	Succès technique (%)	93	95		
	Complications majeure (% par session)	2,1	2,8		

Étude Lin et al., 2005³⁵ contrôlée randomisée (ECR) monocentrique réalisée en Asie comparant les électrodes LEVEEN (associées à un générateur RF 2000) à l'injection percutanée d'éthanol (PEI) et l'injection percutanée d'acide acétique (PAI), chez des patients présentant au maximum 3 nodules CHC dont la taille était ≤ 3 cm. Dans les critères de sélection, il n'est pas précisé si les patients inclus seraient en mesure d'être traités par résection hépatique ou non.

Le critère principal était le taux de récurrence locale (persistance de la tumeur primaire).

Cent-quatre-vingt-sept patients ont été inclus dont 62 dans le groupe LEVEEN. Sept patients ont été perdus de vue.

Le taux de récurrence locale était de 13,3% (8/60 patients) dans le groupe LEVEEN avec un suivi médian de 35 mois (moyenne 26,3 mois ; écart-type 12,7, 4-44). Le taux de récurrence locale était statistiquement inférieur dans le groupe LEVEEN par rapport au groupe PEI (RR = 0,35 [IC à 95 % 0,21 à 0,89] p = 0,012) et le groupe PAI (RR = 0,41 [IC à 95 % 0,23-0,91] p = 0,017).

³⁵ Lin SM, Lin CC, Chen WT, Chen TC, Hsu CW, Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: prospective comparison of four radiofrequency devices, J Vasc Interv Radiol, 2007 18: 1118-1125

Tableau 8 : Taux de récurrence locale observés dans l'étude Lin et al. (2005)

	LEVEEN (n=60)	PEI (n=55)	PAI (n=58)
Taux de récurrence locale (%)	13,3	34,5	29,9

Le taux de survie globale était de 74% dans le groupe LEVEEN.

Le taux d'effet indésirable grave (EIG) était de 4,8% (3/62 patients) dans le groupe LEVEEN (deux cas d'hémothorax et un cas de saignements avec perforation gastrique). Aucun effet indésirable n'a été observé dans les groupes PEI et PAI.

Étude Shibata et al., 2006³⁶ contrôlée randomisée monocentrique réalisée en Asie comparant les électrodes LEVEEN (associées à un générateur RF 2000) à un autre type d'électrodes de radiofréquence chez des patients présentant au maximum 3 nodules CHC dont la taille était ≤ 3 cm.

Le critère principal était le succès technique, défini comme l'absence de lésion visible lors de la tomodensitométrie de contrôle à 3 ou 4 semaines après l'intervention incluant au maximum 3 sessions de radiofréquence.

Dans le bras LEVEEN, le succès technique a été obtenu pour 39 des 42 nodules (93%) et pour 39 des 41 nodules du groupe COOL-TIP (95%) (p=0,51).

Le taux de survie globale à 3 ans était de 77% dans le bras LEVEEN.

Une complication majeure a été observée dans le groupe LEVEEN au cours d'une session (2,1%) chez un patient (2,8%).

Tableau 9 : résultats observés dans l'étude Shibata et al. (2006)

	LEVEEN (n=36)	COOL-TIP (n=36)
Succès technique (%)	93	95
Complications majeure (% par session)	2,1	2,8

Études prospectives

Tableau 10 : études prospectives spécifiques versus d'autres comparateurs ou non comparatives

Étude	Méthode	Résultats
Lin et al., 2007	Prospective multicentrique (Asie) LEVEEN + RF 2000/3000 Guidage scanographique Versus autre type d'électrodes Max 3 nodules ≤ 4 cm	100 patients dont 50 traités par LEVEEN Suivi moyen = 20 mois (+/-5, 10-26) Échec technique = 2/25 patients LEVEEN+ RF 2000 et 1/25 LEVEEN + RF 3000. Taux de survie globale à deux ans = 73% dans le groupe LEVEEN + RF 2000 et 75% dans le groupe LEVEEN + RF 3000.
Raut et al., 2005	Prospective bicentrique non comparative (USA, Italie) LEVEEN + RF 2000/3000 Guidage scanographique Patients non résécables	194 patients dont 140 patients traités par LEVEEN en percutané Suivi médian = 34,8 mois Taux de récurrence après le premier traitement = 49% (69/140)

³⁶ Shibata Toshiya, Shibata Toyamichi, Maetani Y, Isoda H, Hiraoka M, Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode, Radiology, 2006, Vol 238, N° 1: 346-353

Étude	Méthode	Résultats
Cabassa et al. 2006	Étude prospective monocentrique italienne non comparative LEVEEN + RF 2000 Guidage non précisé Nodule unique quelle que soit sa taille ou moins de 4 nodules de diamètre inférieur à 3 cm chacun,	59 patients dont 44 tumeurs ≤ 3 cm Suivi moyen = 24,1 mois (6-60) Taux d'ablation complète 88,6% Médiane de survie est de 25,5 mois.

Étude Lin et al., 2007³⁷ prospective multicentrique comparant 4 types de dispositifs de radiofréquence dont les électrodes LEVEEN (associées à RF 2000 et RF 3000) chez des patients présentant au maximum 3 nodules CHC dont la taille était ≤ 4 cm. Aucun critère principal n'était défini. Les 100 premiers patients consécutifs étaient assignés consécutivement dans les différents groupes, sauf 4 patients qui avaient une préférence. L'échec technique à la nécrose complète de la tumeur après 3 sessions était observé chez deux patients sur 25 du groupe LEVEEN+ RF 2000 et chez un patient sur 25 du groupe LEVEEN + RF 3000. Le taux de survie globale à deux ans était de 73% dans le groupe LEVEEN + RF 2000 et 75% dans le groupe LEVEEN + RF 3000. Alors que les patients étaient sédatisés avant la procédure, des douleurs sévères étaient observées chez 4 patients du groupe LEVEEN (3 dans le groupe RF 3000 et 1 dans le groupe RF 2000).

Étude Raut et al., 2005³⁸ prospective bicentrique non comparative (USA, Italie) dont l'objectif de cette étude était d'évaluer la survie à long terme de patients avec cirrhose présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable traités par ablation par LEVEEN (RF2000 ou RF 3000) avec une approche percutanée ou chirurgicale. La radiofréquence pouvait être effectuée par voie percutanée et par voie ouverte.

194 patients (289 tumeurs) ont été inclus, dont 140 patients (72%) traités par voie percutanée. 279 sessions ont été réalisées (3 maximum par patient). Le nombre moyen de tumeurs traitées était de 1,5 avec une taille de tumeur médiane de 3,3 cm. Le suivi moyen était de 34,8 mois (min 12 mois).

Sur les 140 patients traités par LEVEEN par voie percutanée, une récurrence a été observée chez 69 (49%) d'entre eux dont 4 patients avec une récurrence locale et 63 avec une récurrence sur un autre site intra-hépatique.

Pour les patients traités par abord percutané les complications étaient : 4 ablations incomplètes, une hémorragie dans la tumeur traitée, un hématome sous-capsulaire, une ascite, un pneumothorax, un épanchement pleural, une fibrillation ventriculaire, une fièvre persistante pendant plus de 2 semaines. La survie globale sur l'ensemble des patients traités par RF était de 84,8% à 1 an, 68,1% à 3 ans et 55,4% à 5 ans.

Étude Cabassa et al. 2006³⁹ prospective monocentrique italienne non comparative qui avait pour objectif d'évaluer sur le long terme l'efficacité du traitement de carcinomes hépatocellulaires (CHC) par ablation radiofréquence avec les électrodes de LEVEEN par voie percutanée. Le critère principal n'était pas défini. Les critères d'inclusion étaient les patients inéligibles à la résection chirurgicale (cirrhose

³⁷ Lin SM, Lin CC, Chen WT, Chen TC, Hsu CW, Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: prospective comparison of four radiofrequency devices, J Vasc Interv Radiol, 2007 18: 1118-1125

³⁸ Raut C, Izzo F, Marra P, Ellis L, Vauthey JN et al, Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis, Annals of Surgical Oncology, 2005, 12 (8): 616-628

³⁹ Cabassa P, Donato F, Simeone F, Grazioli L, Romanini L Radiofrequency ablation hepatocellular carcinoma: long term experience with expandable needle electrodes, Am J of Roent 2006 186:S316-S321

sévère, proximité de la tumeur avec des vaisseaux majeurs ou des conduits biliaires, comorbidités ou refus de la chirurgie par le patient), le nodule unique quelle que soit sa taille ou moins de 4 nodules de diamètre inférieur à 3 cm chacun, l'absence de maladie extra hépatique ou de thrombose du tronc principal de la veine porte, le score Child-Pugh de classe A ou B, l'activité de prothrombine $\geq 50\%$ et la numération plaquettaire $\geq 600000/\text{mm}^3$. Au total, 44 tumeurs avaient un diamètre ≤ 3 cm, dont 39 ont pu être complètement retirés (taux d'ablation complète 88,6%) chez 37 patients. Chez ses patients la médiane de survie était de 25,5 mois. Une complication majeure a été rencontrée chez un patient traité pour une tumeur ≤ 3 cm (hémorragie intrapéritonéale).

Compte tenu de leur faible qualité méthodologique, les études suivantes n'ont pas été retenues dans l'indication revendiquée :

- L'étude Orlacchio et al. (2013)⁴⁰ contrôlée randomisée monocentrique italienne comparant la radiofréquence avec les électrodes LEVEEN à l'ablation percutanée par Laser (PLA) dans le traitement des CHC ≤ 4 cm présentant une cirrhose chez 15 patients RFA et 15 patients PLA (le nombre de sujets nécessaires n'ayant pas été calculé a priori) n'a pas été retenue.
- L'étude Hirakawa (2013)⁴¹ contrôlée randomisée dont son objectif est de comparer deux méthodes de déploiement de l'électrode LEVEEN SUPERSLIM chez 30 patients au total.
- Les études Solmi et al. (2006)⁴² et Zavaglia et al. (2008)⁴³ prospectives monocentriques (Europe) non comparatives et Lei (2014)⁴⁴ étude à collecte des données rétrospective monocentrique (Asie) dont les résultats ne sont pas différenciés pour les tumeurs de diamètres ≤ 3 cm.
- L'étude Wong (2013)⁴⁵ monocentrique à collecte rétrospective des données (Asie) ayant inclus des patients traités par électrodes LEVEEN et électrodes COOLTIP sans différenciation des résultats
- Les études Shirato (2002)⁴⁶ monocentrique non comparative à collecte prospective des données (Asie) et Cho (2006) monocentrique à collecte rétrospective des données avec de faibles nombres de patients inclus (Asie).

Au total, les recommandations professionnelles indiquent que la radiofréquence est une option pour le traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires, que les tumeurs soient résécables ou non :

- **Lorsque la résection hépatique est possible, elle reste le traitement de référence ; sauf pour les très petites tumeurs (< 2 cm) de stade très précoces (BCLC 0) pour lesquelles la radiofréquence peut être proposée en première ligne.**
- **Lorsque la résection hépatique n'est pas possible, l'alternative de première intention est la radiofréquence.**

⁴⁰ Orlacchio A, Bolacchi F, Chegai F, Bergamini A, Costanzo E et al, Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm, Radiol Med. 2014 May;119(5):298-308

⁴¹ Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Hosaka T et al, randomized controlled trial of a new procedure of radiofrequency ablation using an expandable needle for hepatocellular carcinoma, Hepatology Research, 2013, 43: 846-852

⁴² Solmi L, Nigro G, Roda E, Therapeutic effectiveness of echo-guided percutaneous radiofrequency ablation therapy with a LeVeen needle electrode in hepatocellular carcinoma, World J Gastroenterol, 2006, 12 (7): 1098-1104

⁴³ Zavaglia C, Corso R, Rampoldi A, Vinci M, Belli L S et al, Is percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma a safe procedure? Hepatology, 2008, 20:196-200

⁴⁴ Lei J Y, Wang W T, Yan L N, Wen TF, Li B, Radiofrequency ablation versus surgical resection for small unifocal hepatocellular carcinomas, Medicine, 2014, Vol 93, N° 29: 1-7

⁴⁵ Wong KM, Yeh ML, Chuang SC, Wang LY, Lin ZY et al, Survival comparison between surgical resection and percutaneous radiofrequency ablation for patients in Barcelona Clinic Liver Cancer early stage hepatocellular carcinoma, Indian J Gastroenterol, 2013, 32 (4): 253-257

⁴⁶ Shirato K, Morimoto M, Tomita N, Kokawa A, Sugimori K et al, Small hepatocellular carcinoma, therapeutic effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation therapy with a LeVeen needle electrode, J Ultrasound Med, 2002, 21: 67-76

La méta-analyse non spécifique de Yu et al (2020) suggère que les taux de survie globale à un an ne sont pas statistiquement différents entre les patients traités par radiofréquence percutanée et les patients traités par l'hépatectomie partielle dans le traitement des CHC caractérisés par le critère de Milan : cancer unique de diamètre $\leq$ à 5 cm, ou jusqu'à 3 nodules chacun $<$ à 3 cm, sans métastase extra-hépatiques.

L'étude contrôlée randomisée monocentrique de Chen et al. (2006) n'a pas montré différence statistiquement significative en termes de récurrence locale à deux ans chez les patients d'un carcinome hépato-cellulaire unique $\leq$ 5 cm ; avec un suivi moyen de $27,9 \pm 10,6$ mois pour les patients traités par LEVEEN (guidage échographique) et de $29,2 \pm 11,9$ mois pour les patients traités par résection chirurgicale.

L'étude contrôlée randomisée monocentrique Lin et al. (2005) comparant les électrodes LEVEEN à l'alcoolisation chez des patients présentant au maximum 3 nodules CHC dont la taille était $\leq$ 3 cm a montré un taux de récurrence locale statistiquement inférieur pour les patients du groupe LEVEEN. Enfin l'étude contrôlée randomisée monocentrique Shibata et al. (2006) a montré des taux de succès techniques similaires entre LEVEEN et un autre type d'électrode.

4.1.1.3 Données concernant les métastases hépatiques

Données non spécifiques

Trois (3) recommandations professionnelles évaluant la radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques sont disponibles.

Recommandations professionnelles

Thésaurus TNCD 2021⁴⁷ / Felip et al. 2019⁴⁸

Concernant les métastases hépatiques d'origine colorectale, **le traitement de référence reste la chirurgie d'exérèse.**

Lorsque les métastases sont résécables, une option est la radiofréquence des petites métastases avant chimiothérapie néoadjuvante. Lorsque les métastases hépatiques sont non résécables, la radiofréquence est possible lorsque les métastases sont petites (<3 cm), en nombre limité (<5), à distance des structures vasculaires et biliaires.

En cas de métastases hépatiques de petite taille et en nombre limité, dont la localisation nécessiterait une résection hépatique étendue, une destruction focalisée peut être discutée

En cas de métastase hépatique susceptible de disparaître sous chimiothérapie, une destruction focalisée ou le repérage par un coil hépatique avant le début de la chimiothérapie peuvent être discutés

Lorsque l'ensemble de la maladie métastatique hépatique ne peut être réséquée à cause d'un futur foie restant insuffisant et/ou exposant à risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire, la combinaison des techniques de résection et de destruction focalisée peut être proposée si elle permet une chirurgie R0/R1 (Recommandation : grade B).

Lors d'une chirurgie hépatique en deux temps, une technique de destruction focalisée peut être utilisée lors du premier et/ou du deuxième temps hépatique.

⁴⁷ Thésaurus national de cancérologie digestive, Chap 4 sur le cancer colorectal métastatique (mars 2020)
<https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

⁴⁸ Phelip JM, Tougeron D., Léonard D., Benhaim L., Desolneux G, Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR), Digestive and liver disease, 2019, 51 : 1357-1363

Si les métastases hépatiques sont non résécables mais toutes accessibles à un traitement par destruction focalisée (<10 métastases), l'association chimiothérapie et destruction focalisée permet d'obtenir de meilleures survies, sans progression et globale, qu'une chimiothérapie palliative (accord d'expert).

Les techniques de destruction focalisées sont : la radiofréquence uni ou bipolaire, l'ablation par micro-ondes, la cryoablation, et l'électroporation irréversible (seulement en cas de contre-indication aux autres techniques de destruction focalisée).

La surveillance après destruction focalisée est identique à celle réalisée après résection. Cependant, l'évaluation de la destruction tumorale per-procédure est difficile, il est donc nécessaire de réaliser une imagerie de contrôle (TDM ou IRM), 1 à 2 mois après le geste de destruction focalisée.

Les facteurs de risque de complications sont : ascite, trouble de l'hémostase sévère non corrigeable, cirrhose, localisation sous-capsulaire, dilatation des voies biliaires intrahépatiques, métastases au contact d'une structure digestive ou biliaire de premier ordre, destruction multiple (> 3), présence d'une anastomose bilio-digestive, expérience < 50 procédures.

European Society of Medical Oncology (ESMO) 2016⁴⁹

La stratégie de traitement a pour objectif la résection complète lorsqu'elle est possible en tenant compte des critères oncologiques et des critères techniques.

Les métastases sont résécables : la résection hépatique est le traitement de référence.

Les métastases ne sont pas résécables ou en cas de maladie oligo-métastatique : la radiofréquence peut être utilisée pour les métastases < 3 cm. Elle peut être combinée avec de la chirurgie ou de la chimiothérapie.

Les alternatives à la radiofréquence sont les techniques de destruction focalisée (cryoablation, ablation par micro-ondes...).

American College of Radiology (ACR) 2016²²

La technique de référence du traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale est la résection chirurgicale. La radiofréquence est une alternative chez les patients ayant un nombre limité de petites tumeurs. Les alternatives à la radiofréquence sont les autres techniques de destruction focalisée (cryoablation et ablation par micro-ondes).

Tableau 11 : synthèse des recommandations professionnelles relatives aux métastases hépatiques d'origine colorectale

Recommandations	Indications
TNCD 2019 Métastases hépatiques d'origine colorectale	La radiofréquence est indiquée lorsque les métastases ne sont pas résécables, et qu'elles sont petites (<3cm), en nombre limité (<5), à distance des structures vasculaires et biliaires.
ESMO 2016 Métastases hépatiques d'origine colorectale	La radiofréquence peut être utilisée chez les patients ayant des métastases hépatiques d'origine colorectale non résécables.
ACR 2016	La radiofréquence est une alternative chez les patients ne pouvant pas avoir de chirurgie, ayant un nombre limité de petites métastases d'origine colorectale.

⁴⁹ Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R., Sobrero A, Van Krieken JH et al, ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, Annals of Oncology, 2016, 27: 1386-1422

Les études non spécifiques monocentriques à collecte rétrospective des données Veltri et al. (2012) et Kwan et al. (2014) n'ont pas été retenues.

Données spécifiques à LEVEEN

Les données disponibles sont : une étude monocentrique non comparative avec analyse rétrospective des données collectées prospectivement, et une étude monocentrique à collecte rétrospective des données avec un faible nombre de patients inclus.

Stang A et al. (2014)⁵⁰, étude monocentrique avec analyse rétrospective des données collectées prospectivement, LEVEEN et RF 3000 ; guidage échographique ou scanographique, métastases hépatiques d'origine colorectale (Allemagne)

L'objectif de l'étude était de définir des critères de sélection des patients présentant des métastases hépatiques d'un cancer colorectal pour le traitement par radiofréquence en association au traitement systémique.

Les critères d'inclusion étaient : adénocarcinome colorectal confirmé par histologie, ≤5 métastases hépatiques non résécables de taille maximale ≤5 cm et espérance de vie > 6 mois.

Les 88 patients consécutifs atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques et traités par radiofréquence après une thérapie systémique (combinaison chimiothérapie ± bevacizumab ou cetuximab) ont été inclus avec un suivi médian de 99 mois (entre 63 et 134 mois).

Le nombre médian de métastases de cancer colorectal était de 2,5 (moyenne : 2,7 ; entre 1 et 5), dont la taille variait de 0,8 à 5,0 cm (moyenne : 3,1 cm ; médiane : 2,9 cm).

Le succès technique primaire a été obtenu dans 93,6% (221 sur 236) des métastases. Seuls 15 métastases d'un cancer colorectal (6,4%) ont nécessité une deuxième ablation à la suite de l'identification d'une prise de contraste persistante de la tumeur sous imagerie CT lors du suivi à 2-4 semaines après traitement. Le succès technique secondaire a été obtenu à 100% (15 sur 15). Une progression de la tumeur locale (site de la RFA) a été observée chez 8 patients (9%). Au suivi médian de 99 mois (entre 63 et 134 mois), un total de 82 patients (93%) présentait une récurrence de la maladie.

Des effets indésirables liés à la procédure ont été observés chez 10,2 % des patients (9/88). Deux patients (2,3 %) ont développé des complications majeures (2 bilomes infectés nécessitant le drainage et traitement antibiotique). Les 7 autres patients ont eu une ou plusieurs complications mineures (5 fièvres, 2 douleurs, 2 effusions pleurales et 1 petit hématome intrahépatique).

Étude Zimmermann M et al (2020)⁵¹, monocentrique à collecte rétrospective des données (Allemagne) dont l'objectif est d'évaluer le traitement de sauvetage par LEVEEN de récurrences intrahépatiques après une chirurgie hépatique majeure dans le traitement de métastase hépatiques de cancer colorectal.

⁵⁰ Stang A, Oldhafer K J, Weiler H, Keles H, Donati M, Selection criteria for radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the era of effective systemic therapy: a clinical score proposal, BMC Cancer, 2014, 14: 500, 1-11

⁵¹ Zimmermann M, Pedersoli F, Schulze-Hagen M, Lurje G, Isfort P et al, Salvage RFA in patients with intrahepatic recurrence after major hepatic surgery for colorectal liver metastases, European Radiology, 2020, 30: 1221-1227

Vingt-trois (23) patients traités par LEVEEN + RF 3000 sous guidage scanographique pour récurrence de métastase hépatiques de cancer colorectal (au maximum trois tumeurs de taille ≤ 3 cm) après chirurgie majeure hépatique (résection de trois segments ou plus) et dont le suivi était au minimum de 1 an ont été inclus dans l'étude. La médiane de suivi était de 26 mois (12-103).

Le temps médian de survie sans progression intra-hépatique (ihPFS) après LEVEEN était de 8 mois (IC 95 % = 5,1 – 10,9 mois). 65% (15/23) des patients ont développé de nouvelles métastases intrahépatiques dans l'année. La survie globale médiane était de 37 mois, avec un taux à 3 ans de 57% et à 5 ans de 24%. Aucune complication majeure n'a été observée. Deux patients ont présenté des complications mineures, une cholestase segmentaire adjacente à la zone d'ablation pour un patient et un pneumothorax basal avec hémorragie mineure dans la zone d'ablation pour le second patient.

Au total, les recommandations professionnelles indiquent que la radiofréquence est une option pour le traitement des métastases hépatiques de taille ≤ 3 cm en nombre limité (<5) se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires, que les tumeurs soient résécables ou non :

- Lorsque la résection hépatique n'est pas possible, l'alternative est la radiofréquence.
- Lorsque la résection hépatique est possible, elle reste le traitement de référence. La radiofréquence peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire dans certaines situations particulières (métastases hépatiques de petite taille et en nombre limité, combinaisons des techniques, association à la chimiothérapie).

Concernant les données spécifiques, une étude monocentrique avec analyse rétrospective des données collectées prospectivement (guidage échographique ou scanographique) a montré un succès technique primaire de 93,6% chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques et traités par radiofréquence après une thérapie systémique. Une étude monocentrique à collecte rétrospective des données sur un faible nombre de patients dans le traitement de sauvetage par LEVEEN de récurrences intrahépatiques après une chirurgie hépatique majeure dans le traitement de métastase hépatiques de cancer colorectal est également disponible mais difficilement interprétable.

4.1.1.4 Données dans les deux indications

Trois études spécifiques correspondant aux deux indications (CHC et métastases hépatiques) n'ont pas été retenues :

- L'étude De Baere (2006)⁵² prospective non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'utilité du système de guidage de l'aiguille pour la réalisation d'ablations multiples de larges tumeurs et la réalisation de biopsie concomitante à la radiofréquence chez 18 patients atteints de CHC et 24 patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale.
- Les études Jaskolka et al. (2005)⁵³, Curley et al. (2004)⁵⁴, (1999)⁵⁵ dont la voie d'abord était la laparotomie.

⁵² De Baere T, Rehim M A, Teriitheau C, Deschamps F, Lapeyre M et al, Usefulness of guiding needles for radiofrequency ablative treatment of liver tumors, Cardiovasc Interv Radiol, 2006, 29: 650

⁵³ Jaskolka J, Asch M, Kachura J, Ho C, Ossip M et al Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors, J Vasc Interv Radiol, 2005, 16: 485-491

⁵⁴ Curley S, Marra P, Beaty K, Ellis L, Vauthey J et al Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant tumors in 608 patients, Annals Surgery, 2004, 239:450-458

⁵⁵ Curley S, Izzo F, Delrio P, Ellis L, Granchi J et al, Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies, Annals of Surgery, 1999, Vol 230, N° 1: 1-8

- L'étude monocentrique à collecte rétrospective des données Pawlik T et al. (2003)⁵⁶, dont l'objectif est d'évaluer l'association de la résection hépatique et LEVEEN + RF 2000 ou 3000, avec une voie d'abord et un guidage non précisé.

4.1.1.5 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les principales complications per et postopératoires des études retenues sont rapportées dans le tableau ci-après :

Tableau 12 : synthèse des effets indésirables observés dans les études spécifiques retenues

Études	Évènements indésirables
Carcinome hépatocellulaire	
Étude contrôlée randomisée monocentrique Chen et al. 2006 (Asie)	Dans le groupe résection hépatique : 2 insuffisances hépatiques, 2 saignements gastro-intestinaux, 27 cas d'ascites modérées/graves, et 19 cas de jaunisses persistantes pendant plus de 30 jours (109). Dans le groupe LEVEEN, 3 patients ont présenté des brûlures modérées de la peau au niveau des électrodes et 8 patients ont présenté une fièvre supérieure à 38.5°C après la procédure (/71)
Étude contrôlée randomisée monocentrique Shibata et al. 2006 (Asie)	1/36 (2,8%) complication majeure : ensemencement le long du trajet de l'aiguille
Étude contrôlée randomisée monocentrique Lin et al. 2005 (Asie)	3/62 patients (4,8%) : 2 hémithorax et 1 saignement gastrique avec perforation
Étude prospective monocentrique non comparative Cabassa et al. 2006 (Europe)	1/59 complication majeure (1,7%) : hémorragie intrapéritonéale
Métastases	
Étude monocentrique avec analyse rétrospective de données collectées prospectivement, Stang A et al. 2014 (Allemagne)	Des effets indésirables liés à la procédure ont été observés chez 10,2 % des patients (9/88). Deux (2) patients (2,3 %) ont développé des complications majeures : 2 bilomes infectés (nécessitant le drainage et traitement antibiotique). Sept (7) patients (7,9%) ont eu une ou plusieurs complications mineures : 5 fièvres, 2 douleurs, 2 effusions pleurales et 1 hématome intrahépatique.
Étude monocentrique à collecte rétrospective des données Zimmermann M et al. 2020 (Allemagne)	Deux (2)/23 patients (8,7%) : une cholestase segmentaire adjacente à la zone d'ablation et un pneumothorax basal avec hémorragie mineure dans la zone d'ablation.

L'étude prospective bicentrique non comparative (USA, Italie) Raut et al. (2005) n'a pas permis de différencier les effets indésirables de la radiofréquence percutanée par LEVEEN de ceux par voie laparoscopiques (les résultats étant décrits conjointement pour la voie percutanée et la voie laparoscopique).

⁵⁶ Pawlik T, Izzo F, Cohen D, Jeffery M, Curley, Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients, annals of surgical Oncology, 2003 10 (9): 1059-1069

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au cours des 5 dernières années (2016-2020), 193 événements de matériovigilance dans le monde, incluant 52 événements en Europe, dont 35 en France. Les événements les plus fréquemment rencontrés sont des difficultés de déploiement de l'aiguille, des « roll-off » insuffisants de l'électrode, des déformations de l'aiguille ou une baleine pliée, des décès, de la fièvre, des pneumothorax, et des brûlures.

D'après le demandeur, sur les 5 dernières années, le cumul des événements rapportés au cumul des unités vendues est de 0,35% pour LEVEEN et LEVEEN SUPERSLIM et 0,70 % pour LEVEEN COACCESS au niveau mondial.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, 3 études contrôlées randomisées ont été fournies dans le traitement des CHC de petites tailles. L'étude de Chen et al. (2006) a montré des taux de récurrence locale similaires entre le groupe LEVEEN et la chirurgie alors que le nombre d'effets indésirables est inférieur avec la radiofréquence. L'étude Lin et al. (2005) a montré des taux de récurrence locale inférieurs pour le groupe LEVEEN par rapport à l'alcoolisation alors que le nombre d'effets indésirables est augmenté avec la radiofréquence. Enfin l'étude Shibata et al. (2006) a montré des taux de succès techniques similaires entre LEVEEN et un autre type d'électrode.

Dans l'indication relative au traitement des métastases hépatiques de petites tailles, deux études rétrospectives de faible niveau de preuve ont été fournies décrivant la faisabilité, le succès technique et la sécurité la radiofréquence.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

4.1.2.1 Dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires

Le choix de la thérapeutique la plus adaptée au patient doit être élaborée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et doit se faire en tenant compte de la taille, de la localisation de la tumeur, de l'extension tumorale, du stade de l'hépatopathie sous-jacente, de l'état général du patient et du projet thérapeutique global (attente de transplantation hépatique ou non...).

➔ Lorsque la résection hépatique est possible :

- Dans les stades très précoces avec des tumeurs de diamètre < 2 cm, la radiofréquence peut être recommandée en première ligne
- Chez les patients à un stade précoce présentant jusqu'à 3 tumeurs au maximum, de diamètre ≤ 3 cm, la radiofréquence est une alternative à la résection hépatique.

➔ Lorsque la résection hépatique n'est pas possible :

Pour les patients avec une tumeur de grade BCLC 0 et de grade BCLC A chez qui la chirurgie ne peut être réalisée, la radiofréquence est le traitement de référence.

Les autres alternatives sont les autres techniques de destruction focalisée.

La destruction par alcoolisation ne peut être proposée que si la radiofréquence n'est pas possible.

4.1.2.2 Dans le traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires

Le traitement de référence, à visée curative, des métastases hépatiques est la chirurgie d'exérèse.

La résection chirurgicale doit toujours être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La radiofréquence est une alternative en cas de petites (<3 cm) métastases non résécables, en nombre limité (<5), à distance des structures vasculaires et biliaires.

Les autres alternatives sont les autres techniques de destruction focalisée.

En cas de métastases hépatiques de petite taille et en nombre limité, dont la localisation nécessiterait une résection hépatique étendue, une destruction focalisée peut également être discutée. La combinaison des techniques de résection et de destruction focalisée peut être proposée si elle permet une chirurgie R0/R1. Lors d'une chirurgie hépatique en deux temps, une technique de destruction focalisée peut être utilisée lors du premier et/ou du deuxième temps hépatique. En cas de métastase hépatique susceptible de disparaître sous chimiothérapie, une destruction focalisée ou le repérage par un coil hépatique avant le début de la chimiothérapie peuvent être discutés. L'association chimiothérapie et destruction focalisée peut également être proposée.

Au vu des données, la Commission estime que LEVEEN a une place dans la stratégie thérapeutique des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm et des métastases ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à LEVEEN dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm et des métastases ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) et les métastases hépatiques sont des affections graves engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie a été estimé à environ 10 600, dont 77 % chez l'homme. Le cancer du foie représente 13 % des cancers digestifs, et il est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième cancer le plus fréquent chez la femme parmi eux. Avec 8 697 décès estimés en 2018 dont 72 % chez l'homme, le cancer du foie est au quatrième rang des décès par cancer chez l'homme et au septième rang chez la femme. Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie, soit 9 600 nouveaux cas par an. Ce type de cancer du foie se développe le plus souvent sur une cirrhose hépatique (80% à 90% des cas) d'étiologie diverse

(hépatite B, hépatite C, alcoolisme chronique, stéatose hépatique, diabète notamment). Dans de rares cas, il survient sur un foie sain.^{57 58}.

Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colo-rectal. En 2018, l'incidence du cancer colo-rectal est d'environ 43 300 nouveaux cas par an. Les métastases (toutes localisations confondues mais principalement hépatiques) sont observées dans environ 50% des cas de cancer colo-rectal.⁴⁷

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, les électrodes aiguilles LEVEEN répondent à un besoin partiellement couvert lorsque la chirurgie est possible ; et à un besoin faiblement couvert chez les patients lorsque la chirurgie n'est pas envisageable.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du carcinome hépatocellulaire et des métastases hépatiques et du besoin partiellement couvert, LEVEEN a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription de LEVEEN sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm et des métastases hépatiques ≤ 3 cm se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

⁵⁷ Thesaurus National de Cancérologie Digestive, Carcinome hépatocellulaire, 30/06/2021 https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap_07-chc_2021-06-03.pdf (consulté le 7 septembre 2021)

⁵⁸ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : Santé publique France, 2019 file:///C:/Users/a.pacull/Downloads/Rapport_Vol1_Tumeurs_Solides_juillet_2019.pdf (consulté le 7 septembre 2021)

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La sélection des patients relevant d'un traitement par radiofréquence avec LEVEEN doit être effectuée par une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de carcinomes hépatocellulaires et des métastases hépatiques lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le praticien qui réalise l'acte doit maîtriser la technique d'ablation par radiofréquence.

L'acte est réalisé dans un centre de radiologie interventionnelle avec un plateau technique adapté et avec une équipe pluridisciplinaire compétente.

D'après la notice, le dispositif LEVEEN est non IRM compatible. Il ne doit pas être utilisé dans une salle d'imagerie par résonance magnétique.

5.3 Comparateurs retenus

- Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie est possible : la résection hépatique chirurgicale.
- Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie n'est pas possible : les autres techniques de destruction focalisée.
- Dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm : les autres techniques de destruction focalisée.

5.4 Niveaux d'ASA

Les situations concernées, lorsque le patient atteint d'un carcinome hépatocellulaire ou de métastases hépatiques sont à la fois rares et graves. Le besoin est peu ou mal couvert, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

- Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm lorsque la chirurgie est possible, l'étude contrôlée randomisée comparant LEVEEN à la résection hépatique chirurgicale comportent des limites méthodologiques, notamment son caractère monocentrique et le fait qu'une partie des patients du groupe LEVEEN a finalement été traitée par chirurgie. Toutefois, les données cliniques fournies rapportent une efficacité similaire de la radiofréquence par voie percutanée avec les électrodes aiguilles LEVEEN par rapport à la résection chirurgicale, tout en diminuant les effets indésirables et en préservant le parenchyme non tumoral. La sécurité et l'efficacité de la radiofréquence par voie percutanée avec les électrodes aiguilles LEVEEN permettent de proposer ce traitement aux patients présentant des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm après discussion pluridisciplinaire des différentes options thérapeutiques.
- Dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm lorsque la chirurgie n'est pas possible, les recommandations professionnelles placent la radiofréquence comme le traitement de première intention. Une étude spécifique comparant LEVEEN à l'alcoolisation est disponible et il est admis aujourd'hui que l'alcoolisation ne peut être proposée que si la radiofréquence n'est pas possible. Aucune donnée spécifique de bon niveau de preuve ne permet de comparer LEVEEN aux autres techniques de destruction focalisée (micro-ondes par exemple).
- Dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm : la commission souligne les limites fournies des études à collecte rétrospectives des données ayant un niveau de preuve faible. Aucune donnée spécifique de bon niveau de

preuve ne permet de comparer LEVEEN aux autres techniques de destruction focalisée (micro-ondes ou cryoablation par exemple). Toutefois, elle note que la mise à disposition de LEVEEN devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients oligométastatiques en permettant de retarder le passage à une thérapie systémique dans une logique d'épargne de ligne thérapeutique.

La Commission s'est prononcée pour :

- une amélioration modérée du service attendu (ASA III) de LEVEEN par rapport à la résection hépatique chirurgicale dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie est possible,
- une amélioration importante du service attendu (ASA II) de LEVEEN par rapport aux autres techniques de destruction focalisée dans l'indication retenue relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires de taille ≤ 3 cm, lorsque la chirurgie n'est pas possible,
- une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) LEVEEN par rapport aux autres techniques de destruction focalisée dans l'indication retenue relative au traitement des métastases hépatiques ≤ 3 cm.

6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

7. Durée d'inscription proposée

5 ans

8. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement des CHC de petites tailles ou de métastases hépatiques par radiofréquence.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique. En 2018, le nombre de nouveaux cas de carcinomes hépatocellulaires (représentant environ 90% des cancers du foie) est évalué à 9 600 nouveaux cas par an. Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colo-rectal. En 2018, l'incidence du cancer colo-rectal est d'environ 43 300 nouveaux cas par an. Il y aurait au décours de la maladie cancéreuse des métastases dans environ 50% des cas (toute localisation). Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

La population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe correspondant aux patients traités par destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée

avec guidage échographique (HLNM001), par voie transcutanée avec guidage scanographique (HLNK001), par coelioscopie (HLNC003) ou par laparotomie (HLNA007). Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée.

Le nombre d'actes destruction de tumeur hépatique par radiofréquence (HLNM001, HLNK001, HLNC003, HLNA007 et en excluant le guidage remnographique⁵⁹), réalisés dans les établissements publics et privés, était de 5 571 en 2019.

Tableau 13 : analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de 2016 à 2020

Actes destruction de tumeur hépatique par radiofréquence	2016	2017	2018	2019	2020
HLNM001	1 962	1 960	2 176	2 267	2 282
HLNK001	2 101	2 295	2 507	2 679	2 394
HLNC003	149	124	109	142	139
HLNA007	478	477	535	483	507
Total	4 690	4 856	5 327	5 571	5 322

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population cible susceptible de recevoir LEVEEN ne peut être estimée. À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2019 est de l'ordre de 5 600 patients.

⁵⁹ LEVEEN n'est pas compatible avec l'IRM

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH et al, A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma, <i>Annals of Surgery</i> 2006, 243: 321-328
Type de l'étude	Prospective randomisée en ouvert monocentrique
Date et durée de l'étude	Novembre 1999 à juin 2004
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de l'ablation percutanée (radiofréquence) à la résection chirurgicale dans le traitement des petits HCC solitaires.
Méthode	
Critères de sélection	Patients avec un CHC unique ≤ 5 cm Child-Pugh classe A Patients éligibles à la chirurgie et à l'ablation percutanée Absence de métastases extra-hépatiques Absence d'invasion des branches majeures de la veine porte Absence de traitement antérieur pour HCC
Cadre et lieu de l'étude	Étude monocentrique en Chine
Produits étudiés	LEVEEN (et RF 2000) par guidage échographique 3 sessions de radiofréquence ont été réalisées. Pour les tumeurs de plus de 3 cm ou lorsque le placement de l'aiguille n'était pas satisfaisant, des placements d'aiguilles supplémentaires ont été réalisés.
Critère de jugement principal	Taux de récurrence à deux ans.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Les critères de jugement secondaires ne sont pas définis mais sont décrits : Le taux de survie globale (ITT) ; Le taux de survie globale après exclusion post-randomisation des 19 patients du groupe radiofréquence ayant eu une résection chirurgicale ; La consommation d'antalgiques et la durée de séjour
Taille de l'échantillon	Avec un risque alpha de 0,05 et un risque beta de 0,8, le taux de récurrence post-radiofréquence est estimé de 30% à 2 ans et de 10% post -chirurgie : le nombre de patients dans chaque groupe a été estimé à 60. Avec un taux de perdu de vue estimé de 10%, le nombre de patients est estimé à 70 dans chaque groupe.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée par nombres aléatoires générés par ordinateur.
Méthode d'analyse des résultats	Les comparaisons entre les 2 groupes ont été effectuées à l'aide du test Student t pour les données continues et du test x2 pour les données catégorielles. Les survies globales et sans maladie ont été calculées à l'aide de la méthode des tables de survie et comparées avec le test Mantel-Cox. Les courbes de survie ont été construites à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. L'importance pronostique relative des variables dans la prévision de la survie globale a été évaluée à l'aide de l'analyse multivariée de régression proportionnelle des risques de Cox. Les résultats ont été présentés avec des moyenne et écart types. Tous les tests statistiques étaient à deux bornes, et une différence significative a été prise en compte lorsque $P < 0,05$. Toutes les analyses ont été effectuées en intention de traiter.

Résultats	
Nombre de sujets analysés	180 patients ont été randomisés : 90 patients dans le groupe LEVEEN (Groupe LEVEEN ITT) : 71 patients ont été traités par radiofréquence : 19 patients ayant retiré leur consentement et ayant eu une résection chirurgicale. Sur les 71 patients ayant été traités par radiofréquence, 21 patients ont eu un traitement additionnel soit par radiofréquence soit par injection d'éthanol, et 2 patients par chimio-embolisation trans-artérielle. 90 patients dans le groupe résection chirurgicale 88 patients ont été traités par résection chirurgicale 2 patients ont été traités par laparotomie et injection d'éthanol (due à la découverte d'une tumeur du foie disséminée)
Durée du suivi	Le suivi était réalisé à 4 semaines après le traitement, puis tous les deux mois jusqu'à deux ans, puis tous les 3 mois après eux ans. Le suivi moyen des patients est de $27,9 \pm 10,6$ mois pour les patients traités par ablation RF LEVEEN et de $29,2 \pm 11,9$ mois pour les patients traités par chirurgie.
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques similaires dans les deux groupes à l'exception du taux d'ALAT plus élevé dans le groupe LEVEEN. Le diamètre était ≤ 3 cm pour 37/71 patients du groupe LEVEEN et 42/90 du groupe résection chirurgicale.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le taux de survie sans maladie à 2 ans dans le groupe LEVEEN est de 68,6 % et 76,8 % pour le groupe chirurgie.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Les taux de survie sans maladie à 1, 3 et 4 ans dans le groupe LEVEEN sont de 90,8 %, 59,8 %, 48,2 % et 86,6 %, 69,0 %, 51,6 % pour le groupe chirurgie. Les taux de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans pour le groupe LEVEEN et le groupe chirurgie étaient de 94,4 %, 79,8 %, 68,6 %, 65,9 % et 93,3 %, 82,3 %, 73,4 %, 64,0 %, respectivement. Dans la population excluant les 19 patients n'ayant finalement pas reçu la radiofréquence, Les taux de survie sans maladie à deux ans est de 69,3% pour la radiofréquence. La totalité des patients du groupe chirurgie a eu recours à la prise d'antalgiques ; dans le groupe LEVEEN 16 patients. La durée de séjour après chirurgie est de $19,70 \pm 5,61$ jours et de $9,18 \pm 3,06$ après radiofréquence.
Effets indésirables	Au cours du séjour hospitalier, un décès a été enregistré dans le groupe chirurgie et aucun dans le groupe LEVEEN Les complications majeures sont dans le groupe chirurgie 50 sur 90 (2 cas d'insuffisances hépatiques ; 2 cas de saignements gastro-intestinaux, 27 ascites sévères à modérées, 19 jaunisses persistantes à 30 jours) versus 3 sur 71 dans le groupe radiofréquence (3 cas de brûlures de la peau au niveau de l'électrode).
Commentaires	Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée en Asie. La transposabilité des résultats est difficilement interprétable. Dix-neuf (19) patients du groupe radiofréquence ont eu une résection chirurgicale alors qu'ils sont compris dans le groupe LEVEEN pouvant engendrer une surestimation de l'effet radiofréquence.

Le suivi moyen des patients est de 27,9 mois pour le groupe LEVEEN) et la taille de l'échantillon de 180 patients au total.