

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****NEUWAVE****Sonde d'ablation de tissus mous par micro-ondes**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 11 juillet 2023

Faisant suite à l'examen du 27 juin 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 11 juillet 2023.

Demandeur : JOHNSON & JOHNSON MEDICAL (France)**Fabricant** : NEUWAVE MEDICAL INC (USA)Les modèles et références proposés par le demandeur sont indiqués 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
Comparateur(s) retenu(s)	Ablation par radiofréquence
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données non spécifiques :**

- Dans le traitement du CHC
 - o 9 recommandations professionnelles
 - o 1 méta-analyse
- Dans le traitement des métastases hépatiques
 - o 4 recommandations professionnelles et 2 rapports d'évaluation technologique

Données spécifiques :

- Dans le traitement du CHC
 - 1 étude monocentrique à collecte rétrospective des données chez 99 patients (136 tumeurs) avec un suivi médian de 24 mois
 - 1 étude monocentrique à collecte prospective et analyse rétrospective des données chez 33 patients suivis en médiane 28 mois
 - 1 étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives des données chez 80 patients (80 tumeurs) traités par TACE + CERTUS 140 suivis en médiane 20,1 mois
 - 1 étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives des données chez 75 patients (107 tumeurs) suivis en médiane 14 mois
 - 1 étude monocentrique à collecte prospective et analyse rétrospective des données chez 33 patients (39 tumeurs) avec un suivi médian de 42,9 mois traités par CERTUS 140 par voie laparoscopique
- Dans le traitement des métastases hépatiques
 - 1 étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives des données chez 57 patients (102 tumeurs) suivis en médiane 52 mois
 - 1 étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives des données chez 36 patients (135 tumeurs) suivis en médiane 28 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– **Spécifications techniques**

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

– **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, en 2022, le nombre de patients traités pour destruction de tumeur hépatique par radiofréquence est d'environ 6 400.

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	6
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	26
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	28
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	28
6.1 Comparateurs retenus	28
6.2 Niveau d'ASA	28
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	29
8. Durée d'inscription proposée	29
9. Population cible	29

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 – juillet 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande 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).

1.2 Modèles et références

Tableau 1 : Modèles et références proposés par le demandeur

Modèles	Références	
LK	LK15	Sonde NEUWAVE LK 15 cm calibre 17 gauge
	LK15XT	Sonde NEUWAVE LK XT 15 cm calibre 15 gauge
	LK20	Sonde NEUWAVE LK 20 cm calibre 17 gauge
	LK20XT	Sonde NEUWAVE LK XT 20 cm calibre 15 gauge
PR	PR15	Sonde NEUWAVE PR 15 cm calibre 17 gauge
	PR15XT	Sonde NEUWAVE PR XT 15 cm calibre 15 gauge
	PR20	Sonde NEUWAVE PR 20 cm calibre 17gauge
	PR20XT	Sonde NEUWAVE PR XT 20 cm calibre 15 gauge
	PRS15	SONDE NEUWAVE PR SURGICAL 15 cm calibre 15 gauge
SR	NWSR25	SONDE NEUWAVE SR 25 cm calibre 13 gauge

Les différents modèles de sondes correspondent à des dimensions et calibrages différents, à différentes distances entre la position du point d'émission et l'extrémité de la sonde, ou des différentes longueurs de câble.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Ablation des carcinomes hépatocellulaires (CHC) de taille ≤ 3 cm et pour les tumeurs solitaires quelle que soit la taille dans le cadre d'interventions chirurgicales ouvertes et percutanées, et en association avec les laparoscopies.

Ablation de métastases hépatiques de taille ≤ 3 cm et pour les tumeurs solitaires quelle que soit la taille dans le cadre d'interventions chirurgicales ouvertes et percutanées, et en association avec les laparoscopies. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Tableau 2 : Comparateurs revendiqués

Indications	Comparateurs
Dans l'indication relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) lorsque chirurgie est possible	Ablation par radiofréquence
	Résection hépatique chirurgicale
Dans l'indication relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC) lorsque chirurgie n'est pas possible	Ablation par radiofréquence
	Radiothérapie sélective interne (SIRT) ¹
	Chimioembolisation transartérielle (TACE) seule
Métastases hépatique	Ablation par radiofréquence

1.4.3 ASA revendiquées

Tableau 3 : ASA revendiquées

		ASA revendiquées	Comparateurs revendiqués
Dans l'indication relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC)			
CHC lorsque chirurgie est possible	NEUWAVE seul	IV	Ablation par radiofréquence
	NEUWAVE seul	II	Résection hépatique chirurgicale
CHC lorsque chirurgie n'est pas possible	NEUWAVE seul	IV	Ablation par radiofréquence
	NEUWAVE seul	IV	Radiothérapie sélective interne (SIRT)
	NEUWAVE +TACE	III	Chimioembolisation transartérielle (TACE) seule
Dans l'indication relative au traitement des métastases hépatiques			
Métastases hépatique	NEUWAVE seul	III	Ablation par radiofréquence

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de NEUWAVE.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

¹ appelée curiethérapie ou radioembolisation ou segmentectomie par irradiation

3.2 Description

Le système d'ablation par micro-ondes NEUWAVE est composé : des sondes d'ablation NEUWAVE, objets de la présente demande ; d'une source unique de micro-ondes associée à trois amplificateurs de 140 W d'une fréquence de 2,45 GHz ; d'un système de refroidissement par CO₂ ; d'un module de distribution d'énergie (PDM).

Les sondes NEUWAVE sont composées de plusieurs parties : le manche, la canule, le point d'émission des micro-ondes, l'extrémité à facettes pour l'insertion, la zone TISSUS-LOC (permet de maintenir la sonde en place une fois qu'elle se trouve dans la position voulue avant le début de l'ablation). Chaque sonde contient trois capteurs de température permettant une surveillance de la température en temps réel. Les ablations peuvent être réalisées soit par sonde unique, soit par 3 sondes de façon synchronisée.

Il existe plusieurs modèles de sondes associés à différentes caractéristiques :

Tableau 4 : Descriptif des sondes fournies par le fabricant

Modèles	LK (LK, LKXT)	PR (PR, PRS et PRXT)	SR
Points d'émission	Point d'émission à environ 2 cm de l'extrémité de la sonde.	Point d'émission à environ 1 cm de l'extrémité de la sonde.	Point d'émission à environ 2 cm de l'extrémité de la sonde.

D'après le demandeur, le caractère différenciant entre les sondes PR15XT et PRS15 réside dans la longueur du câble utilisé, PRS15 présentant un câble plus long (2,9m) que celui utilisé avec la sonde PR15XT (1,4m).

D'après le demandeur, « *le dispositif d'ablation par micro-ondes NEUWAVE était anciennement nommé CERTUS 140.* » Le demandeur précise que NEUWAVE n'est pas une évolution incrémentale par rapport à CERTUS 140 mais qu'il s'agit strictement du « *même dispositif* ».

3.3 Fonctions assurées

L'ablation par micro-ondes est une **technique de thermo-ablation** (ou thermodestruction).

Des ondes électromagnétiques d'une fréquence 2,45 GHz sont délivrées vers les tissus, la chaleur produite (autour de 180°C) induit une nécrose tissulaire jusqu'à l'ablation totale du tissu cible.

La thermo-ablation s'effectue sous anesthésie générale. La procédure pourrait également être réalisée sous anesthésie locale avec sédation consciente, en fonction des caractéristiques du patient.

Le système peut être utilisé par voie percutanée sous contrôle échographique ou tomодensitométrie. Dans certaines situations et lorsque la voie percutanée n'est pas envisageable, il peut également être utilisé par coelioscopie ou laparotomie.

À la fin de la procédure, la taille de l'ablation, l'ablation complète de la tumeur et les marges peuvent être évaluées par tomодensitométrie.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 72, applicable au 01/04/2023), aucun acte correspondant spécifiquement à l'ablation par micro-ondes de tumeur hépatique n'est décrit. Des actes similaires relatifs à l'ablation par radiofréquence sont présents au chapitre 7, sous-chapitres 4, paragraphes 12 « Destruction de tumeur hépatique » de la CCAM.

Tableau 5 : Actes relatifs à l'ablation par radiofréquence (CCAM – version 72, applicable au 01/04/2023)

HLNK001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique
HLNM001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage échographique
HLNC003	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par coelioscopie
HLNA007	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par laparotomie

Il est donc proposé une modification du libellé des actes afin d'y inclure l'ablation par micro-ondes

Tableau 6 : Proposition de modification du libellé des actes associés au dispositif NEUWAVE

HLNK001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence ou micro-ondes, par voie transcutanée avec guidage scanographique
HLNM001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence ou micro-ondes, par voie transcutanée avec guidage échographique
HLNC003	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence ou micro-ondes, par coelioscopie
HLNA007	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence ou micro-ondes, par laparotomie

D'après le manuel d'utilisation, le dispositif NEUWAVE est non IRM compatible. Il ne doit pas être utilisé dans une salle d'imagerie par résonance magnétique. L'acte de destruction de tumeur hépatique par micro-ondes, 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 Données concernant les carcinomes hépatocellulaires (CHC)

4.1.1.1.1 Données non spécifiques

A. Recommandations professionnelles

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), 2022²

Le BCLC a publié en 2022 une actualisation de ses recommandations de 2018.

² Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022 Mar ;76(3):681-693.[Consulté le 02/07/2022]

Tableau 7 : Recommandations du BCLC 2022

Stade de la tumeur	Recommandations
Stade très précoce (BCLC 0) CHC solitaire ≤ 2 cm sans invasion vasculaire ni propagation extra-hépatique, avec une fonction hépatique préservée et en l'absence de symptôme lié au cancer.	Lorsque la transplantation n'est pas envisageable, le traitement en 1ère intention est l'ablation par radiofréquence ou micro-ondes. Si l'ablation n'est pas possible, la résection chirurgicale peut être envisagée ; et si la résection n'est pas réalisable alors sont envisagées la TACE ou la TARE.
Stade précoce (BCLC A) CHC solitaire quelle que soit la taille ou jusqu'à 3 nodules (aucun > à 3 cm) sans invasion macro vasculaire, sans propagation extra-hépatique ou absence de symptôme lié au cancer. La fonction hépatique est préservée et non éligible à la transplantation.	Pour les CHC solitaires, la résection est le traitement de référence. Pour des CHC multiples de diamètres ≤ à 2 cm, la technique d'ablation est préconisée. Entre 2 et 3 cm, la résection chirurgicale est la référence. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'ablation peut être envisagée. L'ablation peut être percutanée ou laparoscopique si besoin. D'après les auteurs, l'ablation par MO permettrait d'obtenir une nécrose tissulaire plus étendue que la RF. Les données relatives à l'ablation par MO sont les études (non spécifiques à NEUWAVE) Yu et al. (2017)³, Vietti Violi et al. (2018)⁴ et Han et al. (2020)⁵.

Thésaurus national de cancérologie digestive, mars/juin 2021^{6,7}

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. Les traitements curatifs comprennent : la transplantation, la résection par chirurgie et l'ablation percutanée.

Le choix de l'ablation percutanée par rapport à la résection est recommandé si, pour un nodule unique, la taille de la tumeur est ≤ 3 cm ou pour trois nodules au maximum situés dans des zones éloignées, localisation profonde mais accessible à la ponction guidée par échographique (Ultra-Sound / US) ou scanographique (*Computed Tomography* / CT) et situé loin du hile et des vaisseaux biliaires.

La version de mars 2021 indique que les techniques d'ablation percutanée sont l'ablation par radiofréquence et l'ablation par micro-ondes, mais seules des données relatives à la radiofréquence sont indiquées. La version de juin 2021 du thésaurus ne mentionne que la radiofréquence percutanée comme technique recommandée d'ablation percutanée.

En cas de contre-indication à la résection ou à l'ablation percutanée, la TACE ou la SIRT peuvent être discutées.

³ Yu J, Yu X, Han Z, Cheng Z, Liu F, Zhai H, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut* 2017;66:1172– 1173. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312629>

⁴ Vietti Violi N, Duran R, Guiu B, Cercueil J-P, Aubé C, Digkila A, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for the treatment of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:317– 325. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30029-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30029-3)

⁵ Han J, Fan YC, Wang K. Radiofrequency ablation versus microwave ablation for early stage hepatocellular carcinoma: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22703 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022703>

⁶ [Carcinome hépatocellulaire : Français Lignes directrices de pratique clinique intergroupe pour le diagnostic, le traitement et le suivi \(SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI\) - PubMed \(nih.gov\)](#)

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

Tableau 8 : 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		Ablation 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 for Medical Oncology (ESMO), 2018⁸/2021⁹

Dans les stades très précoces (BCLC 0) avec des tumeurs de diamètre < à 2 cm, l'ablation thermique est recommandée comme traitement de première ligne [II, A]. En effet la RF a démontré des résultats similaires à la résection hépatique et peut donc être recommandée comme traitement de première intention, compte tenu notamment de sa moindre invasivité et morbidité par rapport à la chirurgie. L'ablation par MO peut également être utilisée pour le traitement des stades très précoces.

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 RF 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] (Cf. tableau 9). À ce jour, l'ablation par MO n'a pas été suffisamment testée par rapport à RF et le potentiel avantage pour les tumeurs entre 3 et 5 cm ou la réduction l'impact de l'effet de refroidissement des grands vaisseaux adjacents reste inconnu.

Tableau 9 : La stratégie thérapeutique selon les niveaux de preuves d'après ESMO 2021

Stade BCLC		Traitement standard	Les contre-indications basées sur la gravité de la tumeur et la fonction hépatique	Traitement alternatif
0-A	Tumeur solitaire quelle que soit la taille ou jusqu'à 3 tumeurs ≤ 3 cm Une fonction hépatique préservée EGOS PS 0	Résection [III, A]	Taille et fonction du foie résiduel suffisante sont maintenues	SBRT ¹⁰ [III, C] La curiethérapie [III, C] SIRT [III, C]
		Transplantation [III, A]	Taille ≤ 5 cm Nombre ≤ 3	
		Ablation thermique [III, A]	Taille ≤ 3 cm, non adjacentes à des vaisseaux ou au conduit biliaire	

⁸ Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T ; ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv238-iv255.[Consulté le 02/07/2022]

⁹ Vogel A, Martinelli E ; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021 Jun ;32(6) :801-805. [Consulté le 02/07/2022]

¹⁰ La radiothérapie stéréotaxique corporelle

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2020¹¹

L'ablation de la tumeur (dont les techniques de RF ou de MO) est indiquée pour le CHC:

- Chez les patients atteints de CHC avec une tumeur solitaire < 2 cm, même si la chirurgie est possible.
- Chez les patients atteints de CHC avec une tumeur solitaire ou avec au maximum 3 nodules de taille ≤ 3 cm non éligibles à la chirurgie.

L'argumentaire de la recommandation indique que le choix de traitement chez les patients atteints de CHC est motivé par le stade de la tumeur et par l'évaluation minutieuse de la fonction hépatique et l'état physique.^{12,13}

European Association for the Study of the Liver (EASL), 2018¹²

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

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

L'ablation 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. La technique de référence recommandée est la radiofréquence.

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).

L'ablation par MO 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 l'ablation thermique n'est pas réalisable pour des tumeurs de moins de 2 cm (niveau de preuve élevé ; recommandation forte).

¹¹ Crocetti L, de Baère T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Liver Tumours. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020 ;43(7):951-962.

¹² European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.

¹³ Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. Cardiovasc Interv Radiol. 2010;33(1):11-7.

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).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2018^{15,16}

L'ablation percutanée ou laparoscopique est considérée comme la meilleure alternative pour les patients ayant un CHC de stade BCLC A ≤ 3 cm qui ne peuvent pas avoir recourt à la chirurgie.

L'option ablative la plus étudiée est la RF. En effet, il n'existe pas d'étude comparative directe entre la résection hépatique versus d'autres thérapies loco-régionales, comme l'ablation par micro-ondes. L'ablation par MO présente des avantages potentiels non démontrés en termes de réponse tumorale par rapport à RF. Des études cliniques de bon niveau de preuve sont nécessaires pour confirmer son efficacité et sa sécurité.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018¹⁷

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 ≤ 3 cm chez des patients sélectionnés par une équipe pluridisciplinaire.

The Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), 2017¹⁸

La résection hépatique est le traitement curatif de première ligne pour le CHC chez les patients avec Child-Pugh A après discussion par une équipe pluri-disciplinaire (B2).

L'ablation percutanée (l'injection d'éthanol, l'ablation par micro-ondes et l'ablation par radiofréquence) est une alternative à la résection pour les patients atteints de CHC avec généralement Child-Pugh A ou B présentant au maximum 3 tumeurs ≤ 3 cm (B1). La technique recommandée est la radiofréquence (A1).

American College of Radiology (ACR) 2016¹⁹

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

Synthèses des recommandations professionnelles

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...).

¹⁵ Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750.

¹⁶ 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

¹⁷ NCCN. Hepatobiliary Cancer. 2020. <https://www.nccn.org> (consulté le 03/03/2023)

¹⁸ Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11(4):317-370.

¹⁹ 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

L'ensemble des recommandations indiquent que l'ablation percutanée 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, l'ablation percutanée est une alternative à la résection hépatique. Les recommandations ne sont toutefois pas strictement convergentes en termes d'indications :

- D'après l'AASLD, la résection hépatique reste le traitement de référence et l'ablation est une alternative chez des patients sélectionnés par une équipe pluridisciplinaire.
- D'après l'ESMO et l'EASL, l'ablation 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 ≤ 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 de différents critères : l'ablation 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.

Les recommandations ne sont pas non plus convergentes concernant la technique d'ablation percutanée recommandée. En effet, la majorité des recommandations indiquent que la technique de référence reste la radiofréquence (TNCD, ESMO, EASL, AASLD, APASL) ; alors que d'autres proposent également l'ablation par micro-ondes (BCLC, CIRSE, NCCN, ACR).

La voie recommandée pour l'ablation est la voie percutanée. Toutefois, la voie laparoscopique peut être utilisée si la voie percutanée n'est pas possible.

B. Méta-analyses

Méta-analyse de Facciorusso et al (2020)²⁰

Cette méta-analyse vise à comparer l'ablation par micro-ondes percutanée (MO) et l'ablation par radiofréquence percutanée (RF) pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) en termes d'efficacité et de sécurité, sur la base d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) car il existe des résultats limités et discordants sur la comparaison entre les deux techniques.

Une recherche bibliographique informatisée a été effectuée sur les principales bases de données jusqu'à août 2020. Cette revue systématique est rapportée selon la méthode PRISMA. Les études incluses dans cette méta-analyse étaient des ECR qui répondaient aux critères d'inclusion suivants : (a) patients adultes atteints de CHC traités par MO percutanée ou RF percutanée et résultat rapporté en termes de réponse complète (RC). Les études observationnelles ou non randomisées, et les ECR comparant la laparoscopie ou des traitements ablatifs chirurgicaux ouverts ont été exclues. Le risque de biais des études quant au critère de jugement principal a été évalué indépendamment par deux auteurs grâce à l'outil Cochrane.

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse complète défini comme l'ablation totale des nodules traités (c'est-à-dire une nécrose complète à l'imagerie post-traitement), tandis que le taux de survie (à 1, 2, 3 et 5 ans), le taux de survie sans maladie (à 1, 2, 3, et 5 ans), le taux de récurrence locale et à distance, les taux d'événements indésirables et le nombre de séances de traitement étaient les critères de jugement secondaires.

²⁰ Facciorusso A, Abd El Aziz MA, Tartaglia N, Ramai D, Mohan BP, Cotsoglou C, et al. Microwave Ablation Versus Radiofrequency Ablation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 16 ;12(12) :3796

Les deux groupes étaient comparés par un modèle à effet aléatoire en se basant sur les tests de DerSimonian et Laird. L'hétérogénéité a été évaluée par l'index I² (faible <20% et 20%< modérée < 50%). Les biais de publication ont été évalués par des graphiques en entonnoir. Dans ces analyses une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses de sous-groupes et de sensibilité dans le contexte du critère de jugement principal étaient basées sur (a) la moyenne de la taille maximale des nodules (3 cm contre > 3 cm), (b) le lieu de l'étude (Est contre Ouest ou Afrique), (c) la restriction à des essais de grande qualité.

Sept (7) études contrôlées randomisées ont été analysées (Shibata et al. (2002), Qian et al. (2012), Abdelaziz et al. (2014), Yu et al. (2017), Vietti Violi et al. (2018), Kamal et al. (2019), Chong et al. (2020)) et 921 patients ont été inclus dont 473 patients traités par micro-ondes et 448 patients traités par radiofréquence. Les dispositifs de RF et de MO étaient variés. Aucune étude contrôlée randomisée n'était spécifique de NEUWAVE. Quatre des 7 DM de micro-ondes utilisés (autres que NEUWAVE) délivraient une fréquence de 2,45 GHz. La taille maximale des nodules variait de 1,8 à 3,28 cm et la proportion de patients présentant plusieurs nodules de 0% à 35%.

Le taux de réponse complète poolé était de 96,1 % (93,2–98,9 %) avec MO et de 97,2 % (95,4–99 %) avec RF avec un risque relatif RR= 1,01 [IC à 95% 0,99 - 1,02]) sans évidence d'hétérogénéité (I² = 0). Les analyses de sensibilité ont confirmé ce résultat.

Concernant les critères secondaires, le taux de survie sans récurrence à 5 ans, bien qu'en faveur de l'ablation par MO (RR= 3,66 [IC à 95% 1,32 - 42,27]), avait une hétérogénéité élevée de 69%, ce qui rendait la validité des résultats limitée. Les auteurs indiquaient que d'autres essais seraient nécessaires.

Le taux d'événements indésirables était similaire entre les deux traitements (RR 1,06, 0,48–2,34), les saignements et les hématomes représentant les plus fréquentes complications.

Le nombre d'essais et de patients recrutés étaient relativement faibles et certaines analyses de sous-groupes, par exemple selon le stade Child-Pugh ou BCLC, n'ont pas pu être réalisées en raison du manque de données disponibles. L'analyse des résultats à long terme était basée sur un nombre limité d'essais (généralement 2 études). La qualité de toutes les études incluses était estimée à fort risque de biais de performance car ouvertes pour les patients et les opérateurs. Trois d'entre elles ont été considérées de bonne qualité, tandis que la qualité de 4 essais a été déclassée comme étant de faible qualité en raison de biais de sélection et de détection. La qualité des études incluses était donc principalement modérée ou faible, principalement en raison d'un biais de performance (l'opérateur ne pouvant pas être en aveugle).

La méta-analyse de Yu et al (2021) n'a pas été retenue car les 5 études incluses sont analysées dans la méta-analyse de Facciorusso et al (2020).

4.1.1.1.2 Données spécifiques

Etude Potretzke T et al. (2016)²¹

Cette étude monocentrique à collecte rétrospective des données avait pour objectif de comparer la technique d'ablation par CERTUS 140 (ancien nom de NEUWAVE) par voie percutanée à l'ablation par

²¹ Potretzke TA, Ziemiales TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Wells SA, Brace CL. Microwave versus Radiofrequency Ablation Treatment for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Efficacy at a Single Center. J Vasc Interv Radiol. 2016 May ;27(5):631-8.

radiofréquence (RF) par voie percutanée avec COOLTIP, chez des patients présentant un CHC quelle que soit la taille du ou des nodules.

L'ablation par NEUWAVE est réalisée par les sondes de taille 17 gauge sous un guidage échographique ou scanographique/tomodensitométrie.

Tous les patients ayant subi une ablation percutanée par radiofréquence ou par micro-ondes pour un CHC entre 2001 et 2013 ont été identifiés. Les patients ont été exclus s'ils avaient subi un traitement avec TACE avant l'ablation (patients présentant un CHC hors des critères de Milan ou avec une tumeur solitaire de plus de 3 cm). La RF a été utilisée chez tous les patients traités avant 2011. En 2011, la RF a été utilisée dans 3 cas, puis de 2011 à 2013 tous les patients ont été traités par ablation MO. Il n'est pas précisé si les patients inclus seraient en mesure d'être traités par résection hépatique ou non.

Le critère de jugement principal n'était pas défini. Les critères évalués (non hiérarchisés) sont le succès technique, le taux de progression locale de la tumeur et la survie globale.

Cent-cinquante-quatre (154) patients ont été inclus :

- 99 patients (136 tumeurs) dans le groupe CERTUS 140 avec un suivi médian de 24 mois.
- 55 patients (69 tumeurs) dans le groupe de RF avec un suivi médian de 31 mois.
- 6 patients ont eu les deux types d'ablations (CERTUS 140 et RF) sur des tumeurs distinctes au cours de sessions séparées et ils ont été inclus dans les données d'ablation des deux techniques.

L'ensemble des patients ont eu une anesthésie générale.

Dans le groupe RF, 6 patients présentaient un stade BCLC 0 et 49 un stade BCLC A. Dans le groupe CERTUS 140, 16 patients présentaient un stade BCLC 0 et 83 un stade BCLC A.

La taille moyenne des tumeurs était de 2,2 cm (0,6-4,5) pour le groupe traité par RF et de 2,1 cm (0,5-4,2) pour le groupe traité par CERTUS 140 avec respectivement 76,5% et 86,6% de tumeurs inférieures à 3 cm.

Toutes les ablations ont été réalisées techniquement avec succès.

Le taux de progression locale de la tumeur était de 8,8% (12/136) chez les patients traités par CERTUS 140 et de 17,4% (12/69) par chez les patients traités par RF (cox HR = 2,17 [IC 95% : 1,04 – 4,5]).

Concernant les complications majeures observées ($\geq$ grade C), il y a eu 2 complications majeures dans le groupe RF et 2 complications majeures dans le groupe CERTUS 140. Il y a eu 1 décès dans les 30 jours dans chaque groupe (une hémorragie intrapéritonéale dans le groupe RF et une pneumonie dans le groupe CERTUS 140).

Cette étude de faible niveau de preuve ne permet pas d'interpréter la comparaison de CERTUS 140 à COOLTIP.

Quatre autres études fournies sont synthétisées dans le tableau suivant. Leurs résultats sont difficilement interprétables.

Tableau 10 : Autres études fournies

	Arndt et al. (2021) ²²	Biederman et al. (2017) ²³	Ziemlewicz et al. (2015) ²⁴	Altman et al. (2020) ²⁵
Schéma	Monocentrique comparative à collecte prospective et analyse rétrospective des données	Monocentrique comparative à collecte rétrospective des données	Monocentrique à collecte rétrospective des données	Monocentrique à collecte prospective et analyse rétrospective des données
Stratégie thérapeutique	NEUWAVE vs. SIRT (lorsque NEUWAVE n'était pas réalisable du fait de la proximité de vaisseaux ou d'autres structures vitales)	CERTUS 140 + TACE vs. SIRT (Appariement par score de propension)	CERTUS 140 +/- TACE	CERTUS 140
Critères d'inclusion	CHC solitaire ≤ 4 cm non éligibles à la chirurgie	CHC < 3 cm solitaire non résécable	CHC indifféremment de la taille Le statut d'éligibilité à la chirurgie n'est pas discuté.	CHC inaccessible par voie percutanée
Voie d'abord /Guidage	Voie percutanée TDM+/- échographie	Voie percutanée NP	Anesthésie générale Voie percutanée TDM+/- échographie	Voie laparoscopique
Critère d'évaluation principal	Non défini	Non défini	Non défini	Non défini
Nb de patients	34 patients (1 perdu de vue)	80 patients (80 tumeurs)	75 patients (107 tumeurs)	33 patients (39 tumeurs)
Taille des tumeurs	Taille moyenne = 1,9 cm	Suivi médian = 20,1 mois	Dont 19 patients (22 tumeurs) ont reçu la TACE Taille moyenne = 2,5 cm (0,5-7,0) 79 tumeurs ≤ 3 cm Suivi médian = 14 mois	Taille médiane = 2,6 cm (1,8-3,0) Suivi médian = 42,9 mois
Suivi	Suivi médian = 28 mois			
Résultats	Les résultats concernant le bras NEUWAVE : Survie globale moyenne (mois) avant appariement = 46,0 (± 4,2) Survie globale moyenne (mois) après	Résultats avant appariement concernant le bras CERTUS 140 + TACE : Taux global de la réponse complète initiale (en tenant compte des lésions non ciblée) = 82,5%	Taux de survie globale = 76% 18 décès (24%) dont - 1 décès péri-procédural (5 jours post-opératoires) - 11 attribués à une maladie hépatique en phase terminale	Survie à 1 an : 97% Survie à 3 ans : 76% Survie à 5 ans : 66% 12 patients ont reçu un traitement additionnel (traitements locaux, traitements systémiques, transplantations)

²² Arndt L, Villalobos A, Wagstaff W, Cheng B, Xing M, Ermentrout RM. Evaluation of Medium-Term Efficacy of Y90 Radiation Segmentectomy vs Percutaneous Microwave Ablation in Patients with Solitary Surgically Unresectable < 4 cm Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matched Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Mar;44(3):401-413.

²³ Biederman DM, Titano JJ, Bishay VL, Durrani RJ, Dayan E, Tabori N. Radiation Segmentectomy versus TACE Combined with Microwave Ablation for Unresectable Solitary Hepatocellular Carcinoma Up to 3 cm: A Propensity Score Matching Study. Radiology. 2017 Jun;283(3):895-905.

²⁴ Ziemlewicz TJ, Hinshaw JL, Lubner MG, Brace CL, Alexander ML, Agarwal P. Percutaneous microwave ablation of hepatocellular carcinoma with a gas-cooled system: initial clinical results with 107 tumors. J Vasc Interv Radiol. 2015 Jan;26(1):62-8.

²⁵ Altman AM, Coughlan A, Shukla DM, Schat R, Spilseth B. Minimally invasive microwave ablation provides excellent long-term outcomes for otherwise inaccessible hepatocellular cancer. J Surg Oncol. 2020 Jun;121(8):1218-1224.

	appariement = 44,3 (± 5,9)	Temps de progression médian = 12,1 mois Survie moyenne : 42,7 mois	- 5 à un CHC multifocal - 1 à une défaillance multi-organe après transplantation hépatique	
Complications	1 ascite de grade 3 (3,2 %)	Avant appariement, taux global de complications liées à la procédure de : groupe CERTUS 140 + TACE : 8,9% (4 majeures et 3 mineures)	Pas de complication majeure reliée à la procédure 1 thrombus asymptomatique de la veine porte principale	10 patients ont présenté des complications : 6 grade I, 3 grade II, 1 grade III 4 réadmissions dans les 30 jours (douleurs, rétention urinaire, maux de tête)
Discussion	Cette étude monocentrique comparative à analyse rétrospective des données, avec un échantillon de petite taille et des critères de jugements non hiérarchisés, présente un biais de sélection puisque la SIRT était proposée aux patients ne pouvant pas bénéficier de l'ablation par MO. L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.	Cette étude monocentrique, à collecte rétrospective des données avec des critères de jugements non hiérarchisés, compare deux techniques (association TACE/micro-ondes vs SIRT) qui ne sont pas considérées comme la stratégie thérapeutique de référence selon les recommandations professionnelles pour le TTT des CHC solitaires non résécables < 3 cm lorsqu'ils sont éligibles à l'ablation percutanée. L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.	Cette étude monocentrique, à collecte rétrospective des données, a inclus des patients atteints de CHC indépendamment de la taille, dont plus de 25% ont eu l'association TACE/MO. Il est important de noter que cette association n'est pas la stratégie thérapeutique de référence pour le traitement des CHC < 3 cm, selon les recommandations professionnelles. L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.	Cette étude monocentrique à collecte prospective et analyse rétrospective des données avec un échantillon de petite taille et des critères de jugements non hiérarchisés, a inclus des patients ayant eu une ablation par voie laparoscopique. A noter, que seule la voie percutanée est recommandée par les recommandations professionnelles. L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.

Les études Thornton et al. (2017)²⁶ et Smolock et al. (2018)²⁷ n'ont pas été retenues car il s'agit d'études monocentriques à collecte rétrospective des données ayant inclus un très faible nombre de patients (respectivement 20 patients dans le groupe NEUWAVE + TAE/TACE de l'étude Thornton et al. (2017) ; et 22 patients/23 tumeurs dans le groupe NEUWAVE + TACE de l'étude Smolock et al. (2018)). La publication Chiang et al. (2016) n'est pas présentée car il s'agit de la même série que l'étude Zierniewicz et al. (2015).

Bilan des données pour le carcinome hépato-cellulaire

Les recommandations professionnelles placent l'ablation par micro-ondes comme une alternative à la radiofréquence, qui reste la technique d'ablation de première intention lorsque la chirurgie n'est pas possible pour le traitement des CHC ≤ à 3 cm. Les recommandations mentionnent toutefois des avantages techniques potentiels de l'ablation par micro-ondes, qui n'ont pas été démontrés, à ce jour, dans un contexte clinique.

²⁶ Thornton et al. 2017. Radiofrequency versus Microwave Ablation after Neoadjuvant Transarterial Bland and Drug Eluting Microsphere Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Curr Probl Diagn Radiol. 2017 ; 46(6): 402–409. doi:10.1067/j.cpradiol.2017.02.006

²⁷ Smolock AR, Cristescu MM, Hinshaw A, et al. Combination transarterial chemoembolization and microwave ablation improves local tumor control for 3- to 5-cm hepatocellular carcinoma when compared with transarterial chemoembolization alone. Abdom Radiol N Y. 2018;43(9):2497-2504.

Une méta-analyse non spécifique ayant analysé 7 études contrôlées randomisées de qualité modérée à faible montre un taux de réponse complète poolé de 96,1 % (93,2–98,9 %) avec MO et de 97,2 % (95,4–99 %) avec RF avec un risque relatif RR= 1,01 [IC à 95% 0,99- 1,02] ; I² = 0).

Concernant les données spécifiques, la demande repose sur :

- Une étude monocentrique à collecte rétrospective des données spécifiques à CERTUS 140 (ancien nom de NEUWAVE) chez des 154 patients présentant un CHC quelle que soit la taille du/des nodules, dont 99 patients (136 tumeurs) dans le groupe CERTUS 140 avec un suivi médian de 24 mois. Le taux de progression locale de la tumeur était de 8,8% (12/136) chez les patients traités par CERTUS 140. Il y a eu 2 complications majeures observées (≥ grade C) dans le groupe CERTUS 140. Il y a eu 1 décès dans les 30 jours (une pneumonie) dans le groupe CERTUS 140.
- Quatre autres études de faible niveau de preuve, toutes monocentriques, à collecte prospective des données pour deux d'entre elles, et analyse rétrospective, ayant inclus entre 33 et 80 patients suivis entre 14 et 42,9 mois.

Ces études sont de faible niveau de preuve et leurs résultats sont difficilement interprétables.

Les critères d'inclusion des patients de ces différentes études ne sont pas strictement identiques aux caractéristiques de la population susceptible d'être traitée par ablation thermique, selon les recommandations professionnelles. Toutefois, ces études rapportent des résultats favorables à l'utilisation de NEUWAVE dans la prise en charge des CHC ≤ 3 cm avec une tolérance acceptable au vu de la gravité de la pathologie.

Aucune étude contrôlée randomisée (ECR) comparant NEUWAVE à un traitement actif de référence, résection chirurgicale hépatique ou radiofréquence, n'a été fournie.

4.1.1.1.3 Données concernant les métastases hépatiques

4.1.1.2 Données non spécifiques

A. Recommandations professionnelles et rapports d'évaluation technologique

Thésaurus TNCD 2022²⁸/ Felip et al. 2019²⁹

La résection chirurgicale est le traitement de référence pour les métastases hépatiques d'origine colorectale.

La résection chirurgicale doit toujours être discutée et éventuellement rediscutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant au moins un oncologue digestif, un chirurgien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique.

Les techniques d'ablation thermique sont la radiofréquence uni ou bipolaire, l'ablation par micro-ondes³⁰, la cryoablation. La réalisation d'une technique plutôt qu'une autre ne peut être recommandée même si la technique la plus utilisée en France est la radiofréquence.

Toutes les techniques de destruction focalisée peuvent être employées de manière percutanée ou au cours d'un abord chirurgical (laparotomie ou laparoscopie).

²⁸ Thésaurus national de cancérologie digestive, chap. 4 Cancer Colorectal métastatique (juillet 2022) <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique> [Consulté le 27/03/2023]

²⁹ Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). Dig Liver Dis. 2019 Oct ;51(10):1357-1363.

³⁰ Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. Ann Surg Oncol. 2014 Dec;21(13):427883. PubMed PMID: 24889486..

Les meilleurs résultats carcinologiques sont obtenus en utilisant la destruction focalisée, lorsque les métastases sont petites (< 3 cm), en nombre limité (< 5), à distance des structures vasculaires et biliaires.³¹

- Métastases hépatiques résécables

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

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.

- Métastases hépatiques non résécables

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 (radiofréquence)³² peut être proposée si elle permet une chirurgie avec une exérèse complète (R0) ou "de nécessité" (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.

Si les métastases hépatiques sont non résécables mais toutes accessibles à un traitement par destruction focalisée (radiofréquence)³³ (< 10 métastases), l'association chimiothérapie et destruction focalisée permet d'obtenir de meilleures survies, sans progression et globale, qu'une chimiothérapie palliative (accord d'experts).

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.

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) 2020¹¹

L'ablation (par radiofréquence^{34,35} ou micro-ondes) peut être utilisée chez les patients atteints de métastases hépatiques jusqu'à 5 métastases ≤ 3 cm :

³¹ Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. Eur Radiol. 2015 Dec;25(12):3438-54.

³² Evrard S, Rivoire M, Arnaud J, Lermite E, Bellera C, Fonck M, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. Br J Surg. 2012 Apr;99(4):558-65

³³ Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 01;109(9). PubMed TNCD - Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique - 21/07/2022 52

³⁴ Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. Radiology. 2012;265(3):958-68.

³⁵ Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, Brown KT, Solomon SB, Covey AM, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. J Vasc Interv Radiol. 2011;22(6):755-61.

- Lorsque la chirurgie est contre-indiquée ;
- Chez des patients avec un état général qui pourraient être éligibles à la résection, mais dont la localisation anatomique des métastases rend la chirurgie difficile ou s'il y a des comorbidités ;
- Chez des patients non éligibles à la résection, en combinaison avec un traitement systémique ;
- Comme une technique de « sauvetage » pour les récives après hépatectomie.

European Society of Medical Oncology (ESMO) 2016 ^{36,37}

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 oligométastatique : 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...). Les données sur les techniques de thermo-ablation autres que la radiofréquence sont limitées. Les résultats semblent cependant comparables entre l'ablation par radiofréquence et l'ablation par micro-ondes. Les auteurs indiquent que selon Shady et al. (2018)³⁸, il pourrait y avoir un meilleur contrôle des tumeurs périvasculaires avec le micro-ondes.

American College of Radiology (ACR) 2016³⁹

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).

Haute Autorité de Santé 2016⁴⁰

Le rapport de la HAS de 2016 relatif la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques mentionne la place des techniques ablatives dans le traitement des métastases hépatiques, sans pour autant se positionner sur une d'entre elles. Le rapport indique qu'en général, la chirurgie reste le « gold standard » chez les patients atteints de métastases hépatiques mais que certains patients avec oligométastases (5 à 6 sites) non éligibles à la chirurgie peuvent bénéficier de techniques locales (chimiothérapie régionale intra-hépatique ; chimioembolisation ; radioembolisation ; traitements injectables percutanés et traitements par ablation comme radiofréquence, micro-onde, cryothérapie, laser). Il est précisé que le traitement des patients porteurs de métastases hépatiques doit toujours être discuté et planifié dans un cadre multidisciplinaire.

³⁶ 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

³⁷ A. Cervantes, R. Adam, S. Roselló, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):10-32

³⁸ ShadyW, PetreEN ,DoKG, et al. Percutaneous microwave versus radiofrequency ablation of colorectal liver metastases:ablation-with clear margins(A0)provides the best local tumour control. JVasc IntervRadiol.2018;29(2):268-275.e1.

³⁹ 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

⁴⁰ RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE HAS 2016 I Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques

National Institute for Health and Health Care Excellence (NICE) 2016⁴¹

Les techniques d'ablation thermique sont normalement utilisées chez les patients non éligibles à la chirurgie, ou pour traiter les récidives consécutives à la résection chirurgicale.

La procédure peut être effectuée sous anesthésie locale ou avec le patient sous anesthésie générale, soit par voie percutanée, soit lors d'une chirurgie ouverte ou laparoscopique.

Il existe une grande diversité de dispositifs de micro-ondes disponibles pour cette procédure.

Un essai contrôlé randomisé de 30 patients atteints de cancer colorectal avec de multiples métastases hépatiques a rapporté que les taux de survie à 1 an, 2 ans et 3 ans étaient de 71 %, 57 % et 14 % respectivement chez les patients traités par micro-ondes ablation (MO), et 69 %, 56 % et 23 % respectivement chez les patients traités par résection hépatique. La survie globale moyenne était de 27 mois chez les patients traités par MO et 25 mois chez les patients traités par résection hépatique ($p=0,83$) ; la survie moyenne sans maladie était de 11 mois et de 13 mois respectivement ($p=0,47$). Il n'y a eu aucun décès lié à la procédure après l'ablation par micro-ondes dans cet essai contrôlé randomisé de 30 patients. Les autres études disponibles étaient une étude comparative non randomisée de 89 patients traités par MO ($n=35$) ou ablation par radiofréquence (RF ; $n=54$), une étude comparative rétrospective de 81 patients (20 patients traités par MO avec ou sans résection locale, 36 patients traités par résection hépatique et 25 patients traités en palliatif), une étude contrôlée non randomisée de 53 patients atteints de métastases hépatiques, une série de cas de 450 patients atteints de tumeurs hépatiques primitives ou métastatiques, une étude comparative rétrospective de cohorte appariée de 134 patients traités par MO ($n=67$) ou RF ($n=67$).

Les données relatives à l'ablation par micro-ondes pour le traitement des métastases hépatiques ne soulèvent pas de préoccupations majeures en termes de sécurité. Les données relatives à l'efficacité sont adéquates en termes d'ablation tumorale. Par conséquent, cette procédure peut être utilisée. La sélection des patients doit être effectuée dans un centre dédié au cancer hépatobiliaire par une équipe multidisciplinaire.

D'autres études sont nécessaires pour guider la sélection des patients, pour documenter le site et le type de tumeur traitée, l'intention de traitement (palliatif ou curatif), les techniques d'imagerie utilisées pour évaluer l'efficacité de la procédure, les résultats à long terme et la survie.

Synthèse des recommandations professionnelles et rapports d'évaluation pour les métastases hépatiques

Les recommandations professionnelles indiquent que la chirurgie reste le traitement de référence pour les métastases hépatiques. L'ablation thermique est une option pour le traitement des métastases hépatiques de petite taille (≤ 3 cm) en nombre limité (< 5), à distance des structures vasculaires et biliaires.

Lorsque la résection hépatique n'est pas possible, l'alternative est l'ablation thermique.

Lorsque la résection hépatique est possible, elle reste le traitement de référence. L'ablation thermique 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).

⁴¹ Microwave ablation for treating liver metastases. Interventional procedures guidance [IPG553] | NICE 2016 [Overview](#) | [Microwave ablation for treating liver metastases](#) | [Guidance](#) | [NICE](#)

Les techniques d'ablation thermique sont la radiofréquence, l'ablation par micro-ondes, et la cryoablation. Lorsqu'une technique est recommandée, il s'agit de la radiofréquence pour laquelle l'ablation par micro-ondes est une alternative.

B. La méta-analyse

La méta-analyse de Mimmo et al (2022)⁴² n'a pas été retenue. En effet, 12 études ont été incluses dans cette méta-analyse dont l'étude spécifique McEachron (2021) est détaillée ci-après (Cf. données spécifiques).

4.1.1.2.1 Données spécifiques

Etude Knott et al. (2021)⁴³

Cette étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives des données a inclus tous les patients traités par ablation par NEUWAVE par voie percutanée sous un guidage scanographique/ échographique, présentant des métastases hépatiques d'origine colorectale. Le critère principal d'évaluation n'est pas défini.

57 patients (102 tumeurs) ont été inclus. D'après les auteurs, les tumeurs étaient « en général » non résécables. Le suivi médian est de 42 mois [1 – 112]. La taille moyenne des tumeurs est de 1,8 cm [0,5-5 cm] (86% des tumeurs $\leq$ 3 cm). Dix-neuf (19) sont atteints d'une maladie extra-hépatique et sont exclus de l'analyse de la survie sans maladie (DFS). Deux (2) patients ont été perdus de vue et n'ont donc pas été inclus dans les analyses statistiques.

Une chimiothérapie a été administrée à 98% des patients (avant et après l'ablation). Trente patients ont reçu d'autres traitements : résection, ablation, radiothérapie en conditions stéréotaxiques (SBRT) et la SIRT.

La survie globale médiane était de 52 mois. Le taux de la survie à 1, 3 et 5 ans étaient 96%, 66% et 47% respectivement. La survie sans maladie (DFS) à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 34%, 21% et 10%, avec une survie médiane sans maladie de 8 mois. Le taux de survie sans progression locale de la tumeur (LTPFS), définie comme la durée entre l'ablation par NEUWAVE et l'apparition d'une récurrence par imagerie radiologique ou par dernier suivi d'imagerie à 1, 3 et 5 ans est respectivement 93%, 58% et 39% avec une médiane de 48 mois.

Le taux de complications majeures était de 4% (3/72) avec un taux global de 8% (6/72). Trois (3) complications majeures liées à l'intervention sont rapportées : un ensemenement du tractus chez les patients ayant subi une biopsie récente le long d'une trajectoire similaire (Grade E), une embolie pulmonaire (Grade D) et une fuite biliaire (Grade D).

Etude McEachron et al. 2021⁴⁴

Il s'agit d'une étude monocentrique à collecte et analyse rétrospectives des données, ayant inclus 36 patients (135 tumeurs) traités par CERTUS 140 (sondes CERTUS PR XT 20, LK MAX XT 25) par voie laparoscopique ou voie ouverte pour des métastases hépatiques de cancer colorectal non résécables

⁴² Mimmo A, Pegoraro F, Rhaïem R, et al. Microwave Ablation for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Pooled Oncological Analyses. *Cancers*. 2022;14(5):1305.

⁴³ Knott EA, Zierniewicz TJ, Lubner SJ, Swietlik JF, Weber SM, Zlevor AM. Microwave ablation for colorectal cancer metastasis to the liver: a single-center retrospective analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Aug;12(4):1454-1469.

⁴⁴ McEachron, K.R et al. Microwave ablation of otherwise non-resectable colorectal cancer liver metastases: Expanding opportunities for long term survival. *Surg. Oncol*. 2021, 36, 61–64.

et chez qui la voie percutanée n'est pas envisageable. La durée moyenne de suivi est de 28 mois. Le critère principal n'est pas défini.

Le diamètre médian des métastases était de 1,9 cm (0,5–12,2), et trois des 135 lésions avaient un diamètre supérieur à 3 cm. 80% des ablations ont été réalisées par laparoscopie.

Au cours du suivi, 18 patients (43%) ont eu une récurrence (site d'ablation, intra-hépatique). Parmi ceux-ci, 3 (17 %) ont pu bénéficier d'une nouvelle chirurgie ciblée du foie. La survie globale médiane (OS) de la cohorte était de 81 mois (IC95% 32 à NR).

Une complication dans les 30 jours suivant la chirurgie est survenue après 8 procédures (20 %).

Bilan des données pour les métastases hépatiques

Les recommandations professionnelles placent l'ablation par micro-ondes comme une alternative à la radiofréquence, qui reste la technique d'ablation de première intention lorsque la chirurgie n'est pas possible pour le traitement des métastases hépatiques de petite taille (≤ 3 cm) en nombre limité (<5), à distance des structures vasculaires et biliaires.

Deux études monocentriques à collecte et analyse rétrospectives des données ont été fournies. Dans l'étude Knott et al. (2021) chez 57 patients inclus et traités par voie percutanée avec un suivi médian de 42 mois la survie globale médiane était de 52 mois. Dans l'étude McEachron et al. (2021) chez 36 patients inclus traités par voie laparoscopique suivi en moyenne 28 mois, la survie globale médiane était de 81 mois.

4.1.1.3 Données mixtes concernant les CHC et métastases hépatiques

La méta-analyse non spécifique de Glassberg et al (2019) ⁴⁵ dans le traitement du CHC et des métastases hépatiques n'a pas été retenue car les deux études spécifiques à NEUWAVE prises en compte dans cette méta-analyse sont déjà analysées par ailleurs (Etude Potretzke T et al. (2016), étude Thornton et al. (2017)).

Les études spécifiques suivantes n'ont pas été retenues :

- L'étude Leung et al. (2015)⁴⁶ rétrospective monocentrique américaine n'a pas été retenue car elle comparait la technique d'ablation par NEUWAVE avec une fréquence de 2,4 GHz et l'ablation par une autre technique de micro-ondes avec une fréquence de 915 MHz, chez des patients présentant des métastases hépatiques, un CHC ou un cancer biliaire primaire.
- L'étude Smolock et al. (2015)⁴⁷ n'a pas été retenue car son objectif était d'évaluer l'incidence de lésions diaphragmatiques cliniquement significatives associées à l'ablation par NEUWAVE.
- L'étude Carberry et al. (2017)⁴⁸ n'a pas été retenue car son objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'une ablation hépatique adjacentes au cœur par NEUWAVE.
- L'étude Kitchin et al. (2014)⁴⁹ n'a pas été retenue car objectif d'évaluer l'instillation de fluide pour éloigner des structures non ciblées n'a pas été retenue.

⁴⁵ Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, et al. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2019;12:6407-6438.

⁴⁶ Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg.* 2015 Jan;102(1):85-91.

⁴⁷ Smolock AR, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, et al. Microwave ablation of hepatic tumors abutting the diaphragm is safe and effective. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(1):197-203.

⁴⁸ Carberry GA, Smolock AR, Cristescu M, et al. Safety and Efficacy of Percutaneous Microwave Hepatic Ablation Near the Heart. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2017;28(4):490-497.

⁴⁹ Kitchin D, Lubner M, Ziemlewicz T, et al. Microwave ablation of malignant hepatic tumours: Intraperitoneal fluid instillation prevents collateral damage and allows more aggressive case selection. *Int J Hypertherm Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hypertherm Group.* 2014;30(5):299-305.

4.1.1.4 Etudes en cours

Neuf études spécifiques sont en cours :

- Quatre études spécifiques à NEUWAVE portent sur des tumeurs hépatiques (NCT 04107766, NCT 03753789, NCT 03783871, NCT 03586050) :
 - NOLA Registry (*NEUWAVE Observational Liver Ablation: A Multicenter Observational Registry to Develop Ablation Parameter Guidance for Microwave Liver Ablation of Soft Tissue Lesions*- NCT 04107766). Il s'agit d'un registre observationnel multicentrique chez 1 500 patients suivis pendant 5 ans à partir de la date de la première procédure d'ablation de tumeur du foie avec NEUWAVE. Les critères de jugement principaux sont le succès technique (J0), l'efficacité technique (J7-3mois) et le taux de récurrence de la lésion cible (récidive locale) (5ans).
 - Ablation Confirmation Study (*A Multicenter Study to Evaluate NEUWAVE Microwave Ablation System Using Ablation Confirmation in Patients With a Soft Tissue Liver Lesion*- NCT 03753789). Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle multicentrique utilisant NEUWAVE avec le logiciel AC (Ablation Confirmation) chez 100 patients. Les critères de jugement principaux sont le taux de patients pour lesquels un repositionnement de la sonde est suggéré par le logiciel, le taux de patients pour lesquels une ré-ablation est suggérée par le logiciel.
 - NEUWAVE HCC China Study (*A Single-Arm, Prospective, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the NEUWAVE Certus Microwave Ablation System in Chinese Patients With Hepatocellular Carcinoma* NCT 03783871). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, à un seul bras chez 137 patients suivis 36 mois. Le critère principal de jugement est la réussite technique.
 - Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Microwave Ablation in Patients With Hepatocellular Carcinoma in Korea (*A Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Microwave Ablation in Patients With Hepatocellular Carcinoma in Korea*- NCT 03586050). Il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée chez 33 patients. Le critère principal est le succès technique.
- Deux études spécifiques à NEUWAVE portent sur des tumeurs rénales (NCT 02782715, NCT 01931462).
- Trois études spécifiques à NEUWAVE FLEX (dispositif différent de NEUWAVE), concernant le traitement des tumeurs pulmonaires (NCT 03713099, NCT 03603652, NCT 04889989).
- Une étude non spécifique est également en cours :
 - L'étude non spécifique observationnelle CIEMAR (*EMPRINT Microwave Ablation Registry*- NCT03775980), sous la promotion de la Société européenne de radiologie cardiovasculaire et interventionnelle (CIRSE) dont l'objectif principal est d'analyser la pratique clinique de l'ablation par micro-ondes des métastases hépatiques d'un carcinome colorectal afin de démontrer son efficacité dans une vaste cohorte multinationale.^{50,51}

4.1.1.5 Événements indésirables

⁵⁰ <https://www.cirse.org/research/research-projects/ciemar/>

⁵¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775980>

Événements indésirables des essais cliniques

Les principales complications per et postopératoires des études retenues sont rapportées dans les études ci-dessus.

Matériorvigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour le dispositif NEUWAVE depuis 2017 jusqu'à 2021 rapportent un taux d'évènement cumulés rapportés au cumul des unités vendues de 0,61% en France et de 0,15% dans le monde (dont anomalies techniques, anomalies de dimension de la nécrose, blessures hépatiques, brûlures, emphysèmes sous-cutanés et pneumothorax, engelures, nausées, douleurs et un décès)

4.1.1.6 Bilan des données

Dans le traitement des CHC,

- Les recommandations professionnelles placent l'ablation par micro-ondes comme une alternative à la radiofréquence, qui reste la technique d'ablation de première intention lorsque la chirurgie n'est pas possible pour le traitement des CHC $\leq$ à 3 cm, à distance du hile et des grosses voies biliaires. Les recommandations mentionnent toutefois des avantages techniques potentiels de l'ablation par micro-ondes, qui n'ont pas été démontrés à ce jour dans un contexte clinique.
- Cinq (5) études spécifiques ont été fournies. Ces études, de faible qualité méthodologique, rapportent des résultats favorables à l'utilisation de NEUWAVE dans la prise en charge des CHC $\leq$ 3 cm.
- Aucune étude contrôlée randomisée comparant NEUWAVE à un traitement actif de référence, résection chirurgicale hépatique ou radiofréquence, n'a été fournie.

Dans le traitement des métastases hépatiques,

- Les recommandations professionnelles indiquent que l'ablation thermique est l'alternative à la résection hépatique pour le traitement des métastases hépatiques de petite taille ($\leq$ 3 cm) en nombre limité ($<$ 5), à distance du hile et des grosses voies biliaires. Lorsqu'une technique d'ablation est recommandée, il s'agit de la radiofréquence pour laquelle l'ablation par micro-ondes est une alternative.
- Deux études spécifiques monocentriques à collecte et analyse rétrospectives des données ont été fournies. Les résultats de ces études sont de nature exploratoire. Ils décrivent la faisabilité, le succès technique et la sécurité de l'ablation par micro-ondes. Toutefois leur l'interprétation est délicate.
- Aucune étude contrôlée randomisée comparant NEUWAVE à un traitement actif de référence, résection chirurgicale hépatique ou radiofréquence, n'a été fournie.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

4.1.2.1 Carcinomes hépatocellulaires (CHC)

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 :

- Les traitements curatifs sont représentés par la transplantation, la résection chirurgicale et la destruction percutanée.
- Les traitements palliatifs (la chimioembolisation artérielle, la SIRT et les traitements médicamenteux) sont utilisés chez les patients non opérables et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané.

L'approche multidisciplinaire est essentielle, depuis le diagnostic initial et la stadification de la tumeur jusqu'à la définition de la meilleure stratégie initiale et le traitement séquentiel.

Traitement des CHC au stade très précoce (BCLC 0) et au stade précoce (BCLC A)

- Lorsque la résection chirurgicale est possible

Chez les patients à un stade précoce présentant un nodule solitaire quelle que soit la taille ou jusqu'à 3 nodules ≤ 3 cm, le traitement de référence reste la résection hépatique.

Dans les stades très précoces avec des tumeurs de diamètre < 2 cm, la radiofréquence peut être recommandée en première ligne. L'ablation par micro-ondes est une option alternative à la radiofréquence.

- Lorsque la résection chirurgicale 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 percutanée est le traitement de référence.

Les alternatives sont les autres techniques de destruction focalisée incluant l'ablation par micro-ondes.

La TACE peut être envisagée en cas de contre-indications à la résection chirurgicale et à l'ablation thermique et avant passage à la transplantation.

Enfin, la SIRT peut être proposée exceptionnellement comme une alternative pour le CHC à un stade BCLC 0 – A pour les tumeurs unique de toute taille ou jusqu'à 3 nodules ≤ 3 cm (fonction hépatique préservée ECOG PS 0), si toutes les autres options ne sont pas envisageables.

4.1.2.2 Métastases hépatiques

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).

En cas de métastases hépatiques de petite taille (≤ 3 cm) et en nombre limité (< 5), dont la localisation nécessiterait une résection hépatique étendue, une destruction focalisée peut également être discutée.

La technique d'ablation recommandée est la radiofréquence pour laquelle l'ablation par micro-ondes est une alternative.

La combinaison des techniques de résection et de destruction focalisée peut être proposée si elle permet une chirurgie avec une exérèse complète ou "de nécessité" (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 métastases hépatiques susceptibles 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.

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.

Les traitements palliatifs concernent les patients ne pouvant recevoir un traitement curatif. Ils sont représentés par la chimioembolisation artérielle (TACE), la radioembolisation (SIRT) et les traitements médicamenteux²⁸. L'indication consensuelle pour la Chimioembolisation artérielle est « traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (en pratique multinodulaires), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) »⁶

Conclusion sur l'intérêt du produit

Sur la base des recommandations professionnelles en vigueur, malgré l'absence d'études cliniques spécifiques de bon niveau de preuve et au regard des effets indésirables acceptables par rapport à la gravité de la pathologie, la Commission trouve un intérêt à NEUWAVE qui offre une nouvelle alternative thérapeutique dans le 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.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

4.2.1.1 Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), développé à partir des hépatocytes, représente 80 à 90 % des cancers primitifs du foie. Les 10 % restants sont constitués par de nombreux types histologiques qui sont chacun beaucoup plus rares comme le cholangiocarcinome, voire tout à fait exceptionnels (hémangioendothéliome épithélioïde notamment). Il se développe presque toujours à partir d'une hépatopathie chronique principalement alcoolique ou virale ou métabolique, soit au stade de cirrhose dans environ 90 % des cas, soit à un stade pré-cirrotique. Exceptionnellement, le CHC peut survenir sur un foie sain. En France, l'alcoolisme chronique en est sa principale cause, suivie de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB). Le CHC est un cancer de mauvais pronostic, la survie globale à 5 ans se situe autour de 20%.⁵²

4.2.1.2 Les métastases hépatiques

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

⁵² National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Ends Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/li-vibd.html>

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.^{53,54}

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et au 2ème rang chez la femme. Environ 40% de ces cancers touchent le rectum et 60% le côlon. Le cancer colorectal se développe le plus souvent à partir d'un polype adénomateux, encore appelé adénome. Les métastases sont observées dans 50 à 60% des cas et 80%–90% de ces patients ont des métastases hépatiques non résécables. Elles sont le plus souvent hépatiques mais elles peuvent aussi se répandre à d'autres organes (métastases extra-hépatiques). Ce cancer se situe au deuxième rang des décès par cancer chez l'homme et au 3ème rang chez la femme

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

4.2.2.1 Le carcinome hépatocellulaire (CHC)

En France 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.^{53,55}

4.2.2.2 Les métastases hépatiques

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.^{56,57}

4.2.3 Impact

La technique d'ablation par micro-ondes avec NEUWAVE répond à un besoin déjà couvert lorsque la chirurgie est possible, et partiellement couvert chez les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable.

⁵³ Thésaurus national de cancérologie digestive, Chapitre 4 : sur le cancer colorectal métastatique. SNFGE. Mise à jour du 03/06/2021 <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique> [consulté le 29/08/2022]

⁵⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁵⁵ 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 12 avril 2022]

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité du carcinome hépatocellulaire et des métastases hépatiques et du besoin partiellement couvert, NEUWAVE 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 NEUWAVE 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.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La sélection des patients relevant d'un traitement par micro-ondes avec NEUWAVE 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 micro-ondes.

L'acte est réalisé dans un centre de radiologie interventionnelle avec un plateau technique adapté et avec une équipe pluridisciplinaire compétente. L'acte d'ablation thermique peut également être réalisé en bloc opératoire conventionnel à la condition que celui-ci soit équipé d'un plateau technique adapté comprenant un échographe de qualité et adapté au guidage percutané.

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

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Comparateurs : dispositifs d'ablation thermique par radiofréquence.

6.2 Niveau d'ASA

Aucune étude de bon niveau de preuve, et a fortiori aucune étude contrôlée randomisée, ne permet la comparaison de NEUWAVE avec les dispositifs d'ablation thermique par radiofréquence.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de NEUWAVE par rapport aux dispositifs d'ablation thermique par radiofréquence.

7. 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. 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 micro-ondes.

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^{53, 55}

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 patients traités pour 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 6 400 en 2022.

Tableau 13 : Analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de 2018 à 2022

Actes destruction de tumeur hépatique par radiofréquence	2018	2019	2020	2021	2022
HLNM001 : Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage échographique	2 586	2 620	2 622	2 927	2 715

HLNK001 : Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique	2 636	2 825	2 516	2 688	3 046
HLNC003 : Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par cœlioscopie	124	159	160	205	150
HLNA007 : Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par laparotomie	572	530	564	559	502
Total	5 918	6 134	5 862	6 379	6 413

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

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, en 2022, le nombre de patients traités pour destruction de tumeur hépatique par radiofréquence est d'environ 6 400.