

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****EMPRINT****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 23 avril 2024

Faisant suite à l'examen du 27 février 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 12 mars 2024. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 23 avril 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 23 avril 2024.

Demandeur : MEDTRONIC FRANCE SAS (France)**Fabricant** : COVIDIEN LLC (Etats-Unis)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
Comparateur retenu	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

Les données suivantes ont été analysées :

→ Carcinome hépatocellulaire (CHC)**Données non spécifiques :**

- 8 recommandations (NCCN (2023), TNCD (2023), ACR (2022), BCLC (2022), ESMO (2021), CIRSE (2020), AASLD (2018) et EASL (2018)) ;
- Méta-analyse de Zhang *et al.* (2017) qui visait à comparer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes par rapport à la résection hépatique chez des patients atteints d'un CHC ;

- Méta-analyse de Facciorusso *et al.* (2022) qui visait à comparer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes par rapport à la résection hépatique chez des patients atteints d'un CHC.

Données spécifiques :

- Étude de Kuroda *et al.* (2021) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité, la survie globale et la survie sans progression de l'ablation par micro-ondes ou par radiofréquence (RF) chez 410 patients présentant un CHC unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm dont 300 patients après appariement 1 :1 avec un suivi médian de 405,5 jours ;
- Étude de Lee *et al.* (2022) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes par rapport à l'ablation par radiofréquence chez 150 patients à 25,3 mois ;
- Étude de Tamai *et al.* (2021) qui visait à évaluer si l'ablation par micro-ondes peut améliorer l'efficacité par rapport à l'ablation par radiofréquence chez 513 patients atteints d'un CHC < 3 cm pendant un suivi médian de 1 358 jours dans le groupe RF et de 738 jours dans le groupe EMPRINT ;
- Étude de Suwa *et al.* (2021) qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par radiofréquence et par micro-ondes chez 249 patients atteints d'un CHC unique < 5 cm ou 2 ou 3 tumeurs < 3 cm avec un suivi médian de 364 jours pour EMPRINT et de 1 150 jours pour la RF.

→ **Métastases hépatiques**

Données non spécifiques :

- 8 recommandations (NCCN (2023), TNCD (2023), ESMO (2023), ACR (2022), CIRSE (2020), SEOM-SEMNUM (2019), HAS (2016) et NICE (2016)).

Données spécifiques :

- Étude de Krul *et al.* (2022) dont l'objectif était de comparer l'ablation par radiofréquence et l'ablation par micro-ondes en termes de taux d'échec d'ablation, de résultats thérapeutiques et oncologiques, et d'identifier les facteurs de risque d'échec de l'ablation chez 120 patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale avec un suivi médian de 30,5 mois ;
- Étude de De Cobelli *et al.* (2022) qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ablation par micro-ondes chez 132 patients avec des métastases hépatiques d'origine colorectale ≤ 5 cm et de nombre ≤ 5 avec un suivi moyen de 19 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

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

du renouvellement de l'inscription	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 au maximum de 6 500.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	38
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	39
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	40
5.1 Spécifications techniques minimales	40
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	40
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	40
6.1 Comparateurs retenus	40
6.2 Niveau d'ASA	40
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	40
8. Durée d'inscription proposée	41
9. Population cible	41

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 – avril 2024

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

Les références sont les suivantes :

Références	Descriptif des produits
CA15L2	Longueur antenne de 15 cm (13 G)
CA20L2	Longueur antenne de 20 cm (13 G)
CA30L2	Longueur antenne de 30 cm (13 G)

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le système EMPRINT se compose des éléments suivants :

- Une antenne ou sonde d'ablation par micro-ondes EMPRINT ;
- Des accessoires : embout de protection de l'antenne, attaches pour drap, attaches en S, guide de profondeur.

Les éléments ci-dessous ne font pas partie de la présente demande :

- Un générateur EMPRINT HP émettant une fréquence de 2 450 MHz et une puissance pouvant aller jusqu'à 150 W ;
- Une pompe de refroidissement ;
- Un câble réutilisable ;

Des accessoires optionnels (chariot mobile, pédale de commande et sonde de suivi de température à distance).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« *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* ».

Indication du marquage CE :

« *Le système d'ablation EMPRINT est conçu pour réaliser la coagulation (ablation) percutanée, laparoscopique ou peropératoire de tissus mous, tels que les poumons, les reins et le foie, y compris l'ablation partielle ou complète de tumeurs hépatiques non résécables* ».

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Le demandeur revendique les comparateurs et ASA suivantes :

	ASA revendiquées	Comparateurs revendiqués
Dans l'indication relative au traitement des carcinomes hépatocellulaires (CHC)		
CHC lorsque chirurgie est possible	III	Résection hépatique chirurgicale
CHC lorsque chirurgie n'est pas possible	II	Techniques de destruction focalisée
Dans l'indication relative au traitement des métastases hépatiques		
Métastases hépatiques	IV	Techniques de destruction focalisée

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif EMPRINT.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par *The British Standards Institution* (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

L'antenne d'ablation par micro-ondes EMPRINT est une antenne droite de 1,83 mm (13 G) de diamètre, à refroidissement interne par sérum physiologique, dont le corps entier (monocoque) est constitué de fibre de verre. Il existe 3 longueurs d'antenne EMPRINT : 15, 20 et 30 cm. Des repères de profondeur sont placés tous les 1 cm et 5 cm le long de l'antenne. Un guide de profondeur à usage unique est fourni et peut être positionné le long de l'antenne afin de prédéfinir la profondeur à atteindre.

La notice indique : « *il est important que l'antenne demeure à la position appropriée tout au long de l'intervention. Tenir manuellement l'antenne en place ou la fixer à la position souhaitée. Si nécessaire, relier les attaches du câble à micro-ondes de l'antenne à un objet fixe pour empêcher le câble et l'antenne de bouger durant l'intervention* ». Des attaches pour draps et en S sont fournies dans les accessoires.

L'antenne EMPRINT se compose des parties suivantes :

- Une monocoque en fibre de verre, avec une section rayonnante de 2,8 cm induisant l'ablation et une section non rayonnante, dont la lumière interne se compose :
 - D'un câble coaxial d'ablation véhiculant les micro-ondes le long de l'antenne. Le câble coaxial d'ablation est équipé d'un thermocouple qui éteint automatiquement le générateur de micro-ondes lorsque la température de la section non rayonnante devient trop élevée. Un élément appelé le « choke » (ou collet) permet de contenir l'énergie dans la section rayonnante afin qu'elle ne revienne vers la partie proximale de l'antenne ;
 - D'un tube, autour du câble coaxial d'ablation, permettant de créer des zones de circulation (entrée/sortie) du liquide de refroidissement.
- D'une pointe en céramique aiguisée de 4 mm, appelée trocart, à l'extrémité distale permettant de faciliter l'insertion de l'antenne dans le tissu ;
- D'un manche ;
- D'un câble avec un connecteur permettant de relier l'antenne au générateur ;

- D'une tubulure du système de refroidissement permettant de relier l'antenne à la poche de sérum physiologique, grâce à un connecteur à pointe.

Le dispositif EMPRINT est doté de la technologie THERMOSPHERE, dont l'objectif est d'assurer un contrôle thermique, du champ magnétique et de la longueur d'onde, grâce à un système de refroidissement (sérum physiologique à température ambiante circulant dans un système clos) et à la géométrie de l'antenne. Cette technologie permet d'obtenir une forme d'ablation sphérique.

L'antenne d'ablation par micro-ondes EMPRINT est à usage unique.

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 (micro-ondes) sont délivrées vers les tissus, la chaleur produite (autour de 60°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 tomodensitométrique, ou par voie laparoscopique ou coelioscopique.

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), aucun acte correspondant à l'ablation spécifique par micro-ondes de tumeur hépatique n'est décrit. Des actes relatifs à l'ablation par radiofréquence sont présents au chapitre 7, paragraphes 12 « Destruction de tumeur hépatique » de la CCAM :

Code	Libellé de l'acte
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

Une évaluation conjointe des actes et du dispositif médical a été réalisée. Il est proposé une modification du libellé des actes afin d'y inclure l'ablation par micro-ondes. Les libellés des actes proposés par la commission sont :

Code	Libellé de l'acte
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

Le dispositif EMPRINT 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 remographique [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 dans le CHC

→ Recommandations

Le demandeur a fourni les recommandations suivantes, dans le CHC :

- Les recommandations du **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023)**¹ sur les carcinomes hépatocellulaires ;
- Les recommandations de **l'American College of Radiology (ACR) (2022)**² sur les cancers hépatiques ;
- Le **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI) (2021)**³ sur les carcinomes hépatocellulaires ;
- Les recommandations de la **Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2020)**⁴ sur les techniques de thermo-ablation des tumeurs hépatiques ;
- Les recommandations de **l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (2018)**⁵ sur le carcinome hépatocellulaire ;
- Les recommandations de **l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (2018)**⁶ sur le carcinome hépatocellulaire ;
- Les recommandations de **l'European Association for the Study of the Liver (EASL) (2018)**⁷ sur le carcinome hépatocellulaire ;

¹ NCCN. Hepatocellular Carcinoma. Version 1.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023.

² American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Management of Liver Cancer. 2022.

³ Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021; 45(2):101590.

⁴ Crocetti L, de Baére T, Pereira PL, Tarantino FP. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Liver Tumours. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2020; 43(7):951–962.

⁵ Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750.

⁶ Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29:238–255.

⁷ Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69(1):182–236.

- Les recommandations du **Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) (2016)**⁸ sur le carcinome hépatocellulaire ;
- Un guide sur la procédure d’ablation par micro-ondes des carcinomes hépatocellulaires du **National Institute for Health and Health Care Excellence (NICE) (2007)**⁹. *Compte tenu de l’existence de recommandations plus récentes, cette publication n’est pas retenue par la Commission.*

Par ailleurs, il a été identifié des recommandations actualisées du **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (2023)**¹⁰, du **BCLC group (2022)**¹¹ et de l’**ESMO (2021)**¹².

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023)¹

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 (alcoolisation) et l’ablation par micro-ondes. L’ablation seule peut être curative dans le traitement des tumeurs ≤ 3 cm chez des patients sélectionnés par une équipe pluridisciplinaire.

Thésaurus national de cancérologie digestive, mars 2021³/ septembre 2023¹⁰

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. Une anastomose bilio-digestive ou une ascite importante sont des contre-indications.

La version de mars et juin 2021 recommandait la radiofréquence percutanée comme technique recommandée d’ablation percutanée et indiquait que seules des données relatives à la radiofréquence étaient disponibles. La version de septembre 2023 du thésaurus confirme que la **radiofréquence percutanée** monopolaire est la technique d’ablation percutanée à envisager. Toutefois, cette actualisation 2023 indique que d’autres techniques de destruction percutanées sont disponibles, dont la **destruction par micro-ondes** qui semble donner des résultats similaires à ceux obtenus par radiofréquence selon l’étude mentionnée Wicks JS *et al.* (2023)¹³.

⁸ Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 150(4):835–853.

⁹ NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Interventional procedures guidance*. 2007.

¹⁰ JF Blanc, AS Baumann, V Boige, K Boudjema, M Bouattour, G Crehange, et al. « Carcinome hépatocellulaire ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, septembre 2023, en ligne [[7. Carcinome hépatocellulaire \(cancer primitif du foie\) | SNFGE.org - Société savante médicale française d’hépto-gastroentérologie et d’oncologie digestive](#)]

¹¹ 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;76(3):681-693.

¹² Vogel A, Martinelli E, Chau I, Daniele B, Llovet J.M, ESMO Guidelines Committee. et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*. 2021;32(6) :801-805.

¹³ Wicks JS, Dale BS, Ruffolo L, Pack LJ, Dunne R, Laryea MA, et al. Comparable and Complimentary Modalities for Treatment of Small-Sized HCC: Surgical Resection, Radiofrequency Ablation, and Microwave Ablation. *J Clin Med*. 2023 Jul 29;12(15):5006

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

Tableau 1 : Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit CHC selon le thésaurus TNCD 2023 (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

Barcelona Clinic Liver Cancer Group (BCLC) (2016⁸/2022¹¹)

Le BCLC a publié en 2022 une actualisation de ses recommandations de 2016.

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 SIRT.
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. Fonction hépatique 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 EMPRINT) Yu <i>et al.</i> (2017) ¹⁴ , Vietti Violi <i>et al.</i> (2018) ¹⁵ et Han <i>et al.</i> (2020) ¹⁶ .

American College of Radiology (ACR) (2022)²

Pour les tumeurs solitaires de **moins de 3 cm**, chez un patient présentant une cirrhose :

- L'ablation percutanée par radiofréquence et par micro-ondes sont les techniques d'ablation thermiques les plus couramment utilisées. Il est précisé que l'ablation par micro-ondes peut présenter des avantages potentiels par rapport à l'ablation par radiofréquences, en fonction de la situation clinique, car cette technique est moins sensible à la dissipation thermique (heat-sink

¹⁴ 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>

¹⁵ 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)

¹⁶ 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>

effect), crée des zones d'ablation plus grandes en un temps plus court et est moins sensible aux effets de l'impédance tissulaire, selon l'étude Melony *et al.* (2017)¹⁷.

Pour les tumeurs solitaires de **3 à 5 cm**, chez un patient présentant une cirrhose :

- Il est précisé que les thérapies d'ablation percutanée peuvent être utilisées mais généralement associées à une TACE ou à une embolisation transartérielle pour améliorer les effets tumoricides et augmenter la taille de l'ablation pour les lésions de taille intermédiaire > 3 cm de diamètre. L'ablation par micro-ondes, qui est moins sensible à l'impédance thermique et tissulaire, a montré son efficacité en tant que monothérapie pour les tumeurs de plus de 3 cm de diamètre, selon les études Zhang *et al.* (2015)¹⁸ et Medhat *et al.* (2015)¹⁹.

European Society for Medical Oncology (ESMO) (2018⁶/2021¹²)

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 utilisé 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 2). 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 2 : Stratégie thérapeutique selon les niveaux de preuves

Stade BCLC		Traitement standard	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	Résection [III, A]	Taille et fonction du foie résiduel suffisante sont maintenues	SBRT ²⁰ [III, C] Curiethérapie [III, C] SIRT [III, C]
	Une fonction hépatique préservée EGOS PS 0	Transplantation [III, A]	Taille ≤ 5 cm Nombre ≤ 3	
		Ablation thermique [III, A]	Taille ≤ 3 cm, non adjacentes à des vaisseaux ou au conduit biliaire	
		TACE [I, A]	Contre-indications à la résection et l'ablation thermique. Passage à la transplantation	

¹⁷ Meloni MF, Chiang J, Laeseke PF, Dietrich CF, Sannino A, Solbiati M, et al. Microwave ablation in primary and secondary liver tumours: technical and clinical approaches. *Int J Hyperthermia*. 2017 Feb;33(1):15-24.

¹⁸ Zhang NN, Lu W, Cheng XJ, Liu JY, Zhou YH, Li F. High-powered microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma: evaluation of recurrence rate and factors related to recurrence. *Clin Radiol*. 2015 Nov;70(11):1237-43.

¹⁹ Medhat E, Abdel Aziz A, Nabeel M, Elbaz T, Zakaria Z, Shousha H, et al. Value of microwave ablation in treatment of large lesions of hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis*. 2015 Aug;16(8):456-63.

²⁰ Radiothérapie stéréotaxique corporelle

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2020)⁴

L'ablation de la tumeur (dont les techniques de RF ou de MO) est indiquée pour le CHC^{7,21} :

- 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 au maximum 3 nodules de taille ≤ 3 cm non éligibles à la chirurgie.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (2018)⁵

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 ablatrice 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.

European Association for the Study of the Liver (EASL) (2018)⁷

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 A²² 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).

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 ablatrices 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).

Synthèses des conclusions 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...).

²¹ Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2010;33(1):11–7.

²² 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).

L'ensemble des recommandations indique 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 percutanée ou laparoscopique est le traitement de référence dans les stades très précoces (BCLC 0) 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 percutanée 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) ; 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.

→ Méta-analyses

Le demandeur a fourni les méta-analyses suivantes :

- Une méta-analyse de Han *et al.* (2020)¹⁶ dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'ablation par radiofréquence et par micro-ondes chez des patients atteints d'un CHC au stade précoce. Cette méta-analyse étant référencée dans les recommandations du Barcelona Clinic Liver Cancer Group (2022)¹¹, elle n'est pas retenue par la Commission ;
- Une méta-analyse de Zhang *et al.* (2017)²³ qui visait à comparer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes par rapport à la résection hépatique chez des patients atteints d'un CHC.

Par ailleurs, il a été identifié une méta-analyse de Facciorusso *et al.* (2022)²⁴ portant uniquement sur des études contrôlées randomisées (incluant celles identifiées dans la publication de Han *et al.* (2020)¹⁶).

Méta-analyse de Facciorusso *et al.* (2020)²⁴

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

²³ Zhang M, Ma H, Zhang J, He L, Ye X, Li X. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:4829–4839.

²⁴ 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 ; 16 :12(12) :3796.

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.

Méthode

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.

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 I^2 (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.

Résultats

Sept (7) études contrôlées randomisées ont été analysées (Shibata *et al.* (2002)²⁵, Qian *et al.* (2012)²⁶, Abdelaziz *et al.* (2014)²⁷, Yu *et al.* (2017)¹⁴, Viotti Violi *et al.* (2018)¹⁵, Kamal *et al.* (2019)²⁸, Chong *et al.* (2020)²⁹) 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 EMPRINT. Quatre des 7 DM de micro-ondes utilisés (autres que EMPRINT) 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 $RR= 1,01$ [IC95% : 0,99 - 1,02] sans évidence d'hétérogénéité ($I^2= 0$). 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 ($RR= 3,66$ [IC95% : 1,32 - 42,27]), avait une hétérogénéité élevée de 69%, ce qui

²⁵ Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002 May;223(2):331-7.

²⁶ Qian GJ, Wang N, Shen Q, Sheng YH, Zhao JQ, Kuang M, et al. Efficacy of microwave versus radiofrequency ablation for treatment of small hepatocellular carcinoma: experimental and clinical studies. *Eur Radiol*. 2012 Sep;22(9):1983-90.

²⁷ Abdelaziz A, Elbaz T, Shousha HI, Mahmoud S, Ibrahim M, Abdelmaksoud A, et al. Efficacy and survival analysis of percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma: an Egyptian multidisciplinary clinic experience. *Surg Endosc*. 2014 Dec;28(12):3429-34.

²⁸ Kamal A, Elmoety AAA, Rostom YAM, Shater MS, Lashen SA. Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for management of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Jun;10(3):562-571.

²⁹ Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS, Chu CCM, Fong AKW, Wong J, et al. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus RadioFrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB (Oxford)*. 2020 Aug;22(8):1121-1127.

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 classée 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).

Méta-analyse de Zhang et al. (2017)²³

Cette méta-analyse visait à comparer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes (MO) par rapport à la résection hépatique (RH) chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire.

Méthode

Cette méta-analyse a été réalisée selon la méthode PRISMA. Une recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données PUBMED, MEDLINE, EMBASE, Web of Science, EBSCO et COCHRANE jusqu'en mars 2017 par deux lecteurs indépendants. Les études incluses répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- patients diagnostiqués d'un CHC selon des normes pertinentes et avec une confirmation par imagerie et des tests en laboratoire ;
- études comparant l'efficacité de l'ablation par MO et de la RH pour le traitement du CHC ;
- études avec des courbes de Kaplan-Meier ou le nombre précis de décès ;
- études contrôlées randomisées, études comparatives et observationnelles.

Les études avec un suivi inférieur à 3 ans ont été exclues.

La qualité des études a été évaluée à l'aide de l'échelle NOS. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire ou à effet fixe si l'hétérogénéité était trop importante. L'hétérogénéité a été évaluée par l'index I^2 (hétérogénéité sévère si $I^2 > 25\%$). Les biais de publication ont été évalués par des graphiques en entonnoir.

Le critère de jugement principal était l'efficacité mesurée par la survie globale, la survie sans progression et la récurrence tumorale. Les critères secondaires de sécurité comprenaient la durée de l'opération, la perte de sang pendant l'opération et les complications.

Résultats

Un total de 9 études à collecte rétrospective des données a été incluses représentant 1 480 patients (Li *et al.* (2017)³⁰, Zhang *et al.* (2016)³¹, Xu *et al.* (2015)³², Shi *et al.* (2014)³³, Takami *et al.* (2013)³⁴, Wang *et al.* (2008)³⁵, Horigome *et al.* (2000)³⁶, Midorikawa *et al.* (2000)³⁷ et Yamanaka *et al.* (1996)³⁸). L'âge moyen des patients s'échelonnait de 49,5 à 67,6 ans et le ratio homme/femme était de 3,11/1. Aucune étude spécifique à EMPRINT n'était incluse.

– Résultats inhérents aux critères de jugement principaux

• Survie globale

Au total, parmi les 7 études disposant de données sur la survie globale, aucune différence significative entre le groupe MO et le groupe RH (HR=0,98, IC95%=[0,76 ;1,26], p=0,878) n'a été observée. Une absence d'hétérogénéité était constatée (I²=0%).

Parmi les CHC < à 3 cm, aucune différence significative de survie globale n'a été observée entre le groupe MO et le groupe RH (HR=0,95, IC95%=[0,70-1,30], p=0,758). Aucune hétérogénéité n'était constatée (I²=0%).

• Survie sans progression

Au total, parmi les 5 études disposant de données sur survie sans progression, aucune différence significative entre le groupe MO et le groupe RH (HR=1,16, IC95%=[0,79 ;1,71], p=0,442) n'a été observée. L'hétérogénéité entre les études était importante (I²=71,1%).

Parmi les CHC < à 3 cm, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes MO et RH (HR=1,46, IC95%=[0,98-2,17], p=0,062). Une hétérogénéité modérée a été observée (I²=36,7%).

• Récidive tumorale

Le taux de récurrence n'augmenterait pas avec l'ablation par MO par rapport à la RH (OR=1,11, IC95%=[0,77 ;1,61], p=0,573). L'hétérogénéité entre les études était modérée (I²=20,4%).

– Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

• Temps opératoire et perte de sang

Le temps opératoire des patients du groupe MO était significativement plus court que celui du groupe RH (DMS= -1,37, IC95%=[-1,92 ; -0,81], p=0,000) néanmoins une hétérogénéité importante était

³⁰ Li W, Zhou X, Huang Z, Zhang K, Luo X, Zhong J et al. Short-term and long-term outcomes of laparoscopic hepatectomy, microwave ablation, and open hepatectomy for small hepatocellular carcinoma: a 5-year experience in a single center. *Hepatol Res.* 2017 ;47(7):650-657.

³¹ Zhang EL, Yang F, Wu ZB, Yue CS, He TY, Li KY et al. Therapeutic efficacy of percutaneous microwave coagulation versus liver resection for single hepatocellular carcinoma ≤3 cm with Child-Pugh A cirrhosis. *Eur J Surg Oncol.* 2016 ;42(5):690-7.

³² Xu J, Zhao Y. Comparison of percutaneous microwave ablation and laparoscopic resection in the prognosis of liver cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11665.

³³ Shi J, Sun Q, Wang Y, Jing X, Ding J, Yuan Q et al. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(7):1500-7

³⁴ Takami Y, Ryu T, Wada Y, Saitsu H. Evaluation of intraoperative microwave coagulo-necrotic therapy (MCN) for hepatocellular carcinoma: a single center experience of 719 consecutive cases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 ;20(3):332-41

³⁵ Wang ZL, Liang P, Dong BW, Yu XL, Yu DJ. Prognostic factors and recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatic resection or microwave ablation: a retrospective study. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(2):327-337.

³⁶ Horigome H, Nomura T, Nakao H, Saso K, Takahashi Y, Akita S et al. Treatment of solitary small hepatocellular carcinoma: consideration of hepatic functional reserve and mode of recurrence. *Hepatogastroenterology.* 2000 ;47(32):507-11.

³⁷ Midorikawa T, Kumada K, Kikuchi H, Ishibashi K, Yagi H, Nagasaki H et al. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7(3):252-9.

³⁸ Yamanaka N, Tanaka T, Oriyama T, Furukawa K, Tanaka W, Okamoto E. Microwave coagulation necrotic therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1996 ;20(8):1076-81

constatée ($I^2=81,6\%$). La quantité de perte de sang peropératoire était également moindre dans le groupe MO (DMS= -1,19, IC95%=[-1,76 ; -0,61], $p=0,000$) mais l'hétérogénéité était importante ($I^2=72,3\%$).

- Complications

Les principales complications étaient : épanchement pleural, pneumonie, atélectasie, ascite, infection de plaie, déhiscence, fuite biliaire, encéphalopathie hépatique, insuffisance hépatique, fièvre persistante, hémorragie gastrique.

Les complications majeures étaient significativement plus fréquentes dans le groupe RH que dans le groupe MO (OR=0,22, IC95%=[0,12 ; 0,40], $p=0,000$) néanmoins l'hétérogénéité était importante ($I^2=34,1\%$).

Toutes les études sélectionnées ont été considérées par les auteurs comme de haute qualité (score NOS ≥ 6). Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que l'ablation par micro-ondes est une technique sûre et efficace similaire à la résection hépatique, avec des résultats qui ne différaient pas significativement en termes de survie globale, survie sans progression et récurrence tumorale. Par ailleurs, cette étude décrit des résultats en faveur de l'ablation par MO en termes de durée d'opération, de perte de sang peropératoire et de taux de complications. Néanmoins, l'hétérogénéité importante des études sur ces critères rend la validité des résultats limitée. Aucun biais de publication n'a été identifié via les funnel plots. Enfin, aucune étude incluse n'était spécifique à EMPRINT, ni française ou européenne.

4.1.1.1.2 Données spécifiques dans le CHC

Les éléments de preuve s'appuient sur 6 études **monocentriques à collecte rétrospective des données** :

- Une étude de Kuroda *et al.* (2021)³⁹ dont l'objectif était d'évaluer la sécurité, la survie globale et la survie sans progression de l'ablation par micro-ondes ou par radiofréquence chez 410 patients présentant un CHC unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm dont 300 patients après appariement 1 :1 avec un suivi médian de 405,5 jours.
- Une étude de Lee *et al.* (2022)⁴⁰ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes par rapport à l'ablation par radiofréquence chez 150 patients à 25,3 mois.
- Une étude de Tamai *et al.* (2021)⁴¹ qui visait à évaluer si l'ablation par micro-ondes peut améliorer l'efficacité par rapport à l'ablation par radiofréquence chez 513 patients atteints d'un CHC < 3 cm pendant un suivi médian de 1 358 jours dans le groupe RF et de 738 jours dans le groupe EMPRINT.
- Une étude de Suwa *et al.* (2021)⁴² qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par radiofréquence et par micro-ondes chez 249 patients atteints d'un CHC unique < 5 cm ou 2 ou 3 tumeurs < 3 cm avec un suivi médian de 364 jours pour EMPRINT et de 1 150 jours pour la RF.

³⁹ Kuroda H, Nagasawa T, Fujiwara Y, Sato H, Abe T, Kooka Y, et al. Comparing the Safety and Efficacy of Microwave Ablation Using Thermosphere™ Technology versus Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Cancers*. 2021;13(6):1295.

⁴⁰ Lee SK, Chung DJ, Cho SH. A Real-World Comparative Study of Microwave and Radiofrequency Ablation in Treatment-Naïve and Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(2):302.

⁴¹ Tamai H, Okamura J. New next-generation microwave thermosphere ablation for small hepatocellular carcinoma. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2021;27(4):564–574.

⁴² Suwa K, Seki T, Aoi K, Yamashina M, Murata M, Yamashiki N, et al. Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. *Abdominal Radiology (New York)*. 2021;46(8):3790–3797.

- Une étude de Adwan *et al.* (2022)⁴³ qui visait à comparer l'ablation par micro-ondes par rapport à la thérapie induite par laser pour le traitement du carcinome hépatocellulaire en termes de taux de survie, de réponse tumorale et de complications chez 250 patients avec un suivi moyen de 31,5 ± 22 mois dans le groupe EMPRINT et de 35,7 ± 26 dans le groupe LITT. *L'ablation par laser du CHC n'étant pas recommandée par les sociétés savantes, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude de Suwa *et al.* (2020)⁴⁴ dont l'objectif était de d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes par rapport à l'ablation par radiofréquence chez 44 patients avec un suivi moyen de 236 jours pour EMPRINT et de 602 jours pour la RF. *Cette étude n'est pas retenue par la Commission car il s'agit de la même série de patients que dans l'étude de Suwa et al. (2021)⁴².*

Étude de Kuroda *et al.* (2021)³⁹

Il s'agit d'une étude comparative monocentrique (Japon) à collecte rétrospective des données dont l'objectif était d'évaluer la sécurité, la survie globale et la survie sans progression du traitement du CHC par une ablation par micro-ondes (EMPRINT) ou par radiofréquence (PROTEUS, non évalué par la CNEDiMITS) chez 410 patients avec un suivi médian de 405,5 jours soit un peu plus de 13 mois.

Méthode

Les patients ont été inclus selon les critères suivants :

- CHC non résécable ou refus par le patient de la chirurgie ;
- Nodule unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm ;
- Fonction hépatique classe A ou B score de Child-Pugh.

Les antennes EMPRINT de 15 et 20 cm et de taille 13 gauges ont été utilisées. L'ablation par EMPRINT est réalisée sous un guidage échographique. A noter que certains patients ont subi un traitement de TACE avant l'ablation (37,3% (56/150) dans le groupe EMPRINT et 35,8% (91/254) dans le groupe PROTEUS).

Le critère de jugement principal n'était pas défini. Les critères évalués (non hiérarchisés) étaient :

- la réussite technique évaluée à 1-3 jours après la procédure, selon la classification utilisée par Nishikawa *et al.* (2011)⁴⁵ en fonction de l'étendue de la marge tumorale réséquée :
 - Grade A ou complètement curatif, défini par une marge ablative de 5 mm autour de la totalité de la tumeur ;
 - Grade B ou relativement curatif, défini par une marge ablative qui s'étend autour de la totalité de la tumeur avec une marge de < 5 mm à certains endroits ;
 - Grade C ou relativement non curatif, défini par une marge ablative incomplète malgré l'absence de tumeur résiduelle apparente ;
 - Grade D ou complètement non curatif, défini par une ablation apparente incomplète de la tumeur.
- les récurrences intrahépatiques classées selon leur localisation :
 - Récurrence intrahépatique à distance du site de la tumeur primaire ;

⁴³ Adwan H, Vogl TJ, Balaban Ü, Nour-Eldin N-EA. Percutaneous Thermal Ablation Therapy of Hepatocellular Carcinoma (HCC): Microwave Ablation (MWA) versus Laser-Induced Thermotherapy (LITT). *Diagnostics*. 2022;12(3):564.

⁴⁴ Suwa K, Seki T, Tsuda R, Yamashina M, Murata M, Yamaguchi T, et al. Short term treatment results of local ablation with water-cooled microwave antenna for liver cancer: Comparison with radiofrequency ablation. *Molecular and Clinical Oncology*. 2020.

⁴⁵ Nishikawa H, Inuzuka T, Takeda H, Nakajima J, Sakamoto A, Henmi S, Matsuda F et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma: A proposed new grading system for the ablative margin and prediction of local tumor progression and its validation. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 :1418–1426.

- Progression locale de la tumeur, définie comme une récurrence adjacente au site traité.
- les complications.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été fait. Un appariement 1:1 par score de propension (modèle de régression logistique) a été réalisé avec un caliper de $< 0,2$. Le modèle comprenait l'âge, le sexe, le score de l'état de performance, l'étiologie, le statut naïf ou non, le score de Child-Pugh, la concentration sérique en α -fétoprotéine, la concentration en des- γ -carboxy prothrombine, la taille de la tumeur, le nombre de tumeurs, un traitement par TACE avant l'ablation et les localisations à haut risque.

Résultats

Un total de 410 patients ayant subi une ablation percutanée par radiofréquence ou par micro-ondes pour un CHC entre décembre 2017 et août 2020 ont été identifiés parmi lesquels 6 patients ont été exclus (4 perdus de vue et 2 cancers autres que CHC).

L'ensemble des patients ont eu une anesthésie locale puis sédation.

Ainsi, 404 patients ont été inclus :

- 150 patients dans le groupe EMPRINT ;
- 254 patients dans le groupe de PROTEUS.

Après appariement par score de propension, deux groupes de 150 patients appariés ont été obtenus avec les caractéristiques suivantes :

Caractéristiques	EMPRINT (N=150)	PROTEUS (N=150)
Sexe masculin	109/150	112/150
Age médian	71,6 \pm 9,10	72,3 \pm 9,60
Naïf	73/150	75/150
Taille moyenne	26,8 mm \pm 11,3	24,6 mm \pm 10,1
Nombre de nodules	1,32 \pm 0,54	1,39 \pm 0,76
TACE avant ablation	37,3% (56/150)	32,7% (49/150)
Localisation à haut risque	26% (39/150)	22,7% (34/150)

- Réussite technique à 1-3 jours après la procédure, selon la classification de Nishikawa *et al.* (2011)⁴⁵ :

N (%)	EMPRINT (N=150)	PROTEUS (N=150)
Après 1 session d'ablation :		
Grade A (5 mm)	61 (40,7%)	53 (35,3%)
Grade B (< 5 mm)	67 (44,7%)	76 (50,7%)
Grade C	20 (10,3%)	18 (12,0%)
Grade D	2 (1,3%)	3 (2,0%)
Réussite technique finale :		
Grade A (5 mm)	82 (54,7%)	80 (53,3%)
Grade B (< 5 mm)	60 (40,0%)	57 (38,0%)
Grade C	6 (4,0%)	10 (6,7%)
Grade D	2 (1,3%)	3 (2,0%)

- Survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) :

Résultats après appariement	EMPRINT (N=150)	PROTEUS (N=150)
SG à 1 an	99,3%	98,2%
SG à 2 ans	88,4%	87,5%
SSP à 1 an	81,1%	76,2%
SSP à 2 an	60,5%	62,1%

- Récidives :

Une récurrence des tumeurs a été observée chez 67/300 (22,3%).

	EMPRINT (N=150)	PROTEUS (N=150)
Récidives	34 (22,7%)	33 (22,0%)
- Récidive intrahépatique à distance	29	26
- Progression locale de la tumeur	5	7
Délai médian de récurrence, jours [min-max]	294 [30-821]	

- Complications :

Un total de 19 complications a été observé à la fin du suivi parmi lesquelles aucun décès.

Complications	EMPRINT (N=150)	PROTEUS (N=150)
Total	8 (5,3%)	11 (7,3%)
Infarctus hépatique	3	2
Hémorragie intrapéritonéale nécessitant une transfusion sanguine	2	1
Épanchement pleural nécessitant un drainage	1	1
Péritonite biliaire	0	1
Perforation duodénale	0	1
Abscès hépatique nécessitant un drainage	1	1
Infiltration néoplasique	0	1
Brûlure cutanée	0	1
Bilome	0	1
Thrombose de la veine portale	1	1

Cette étude comparative monocentrique à collecte rétrospective des données rapporte une réussite technique finale de 54,7% (82/150) (Grade A) selon la classification de Nishikawa et al. (2011)⁴⁵, une survie globale de 99,3% et une survie sans progression de 81,1% à 1 an dans le groupe EMPRINT avec un suivi de 13 mois chez 150 patients atteints de CHC unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm. Concernant les complications, elles étaient de 5,3% dans le groupe EMPRINT à l'issue du suivi avec majoritairement des cas d'infarctus hépatique et d'hémorragie intrapéritonéale. Néanmoins, ces données sont difficilement interprétables compte tenu du caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude, de l'absence de critère de jugement principal et de calcul du nombre de sujets nécessaires.

Analyse des études spécifiques retenues dans l'indication du CHC

Auteur/ Études	Objectif et méthode	Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																		
Lee <i>et al.</i> (2022) ⁴⁰	<p>Objectif : évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par micro-ondes (EMPRINT) par rapport à l'ablation par radiofréquence (RF ; M-3004).</p> <p>Schéma thérapeutique étudié : Antennes EMPRINT 13 gauges vs M-3004.</p> <p>Méthode : étude monocentrique (Corée du Sud) comparative à collecte rétrospective des données. Appariement 1:1 par score de propension (méthode du plus proche voisin).</p> <p>CJP : Survie sans progression à 1 et 2 ans</p> <p>CJS : Survie globale à 2 ans, réponse complète, taux de récurrence locale et complications.</p> <p>Suivi médian de 25,3 mois.</p>	<p>261 patients traités par ablation (EMPRINT ou RF) entre septembre 2014 et décembre 2020. 111 patients exclus (traitement par ablation pour des lésions métastatiques (n=77), antécédents de traitement par les deux types de procédures (n=26), procédure peropératoire (n=2) et suivi de moins de 3 mois (n=6)).</p> <p>Au total, 42 patients inclus dans chaque groupe post-appariement :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>EMPRINT (N=42)</th> <th>RF (N=42)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen</td> <td>66,2 ans ± 10,4</td> <td>68,4 ans ± 8,9</td> </tr> <tr> <td>Sexe masculin</td> <td>32 (76,2%)</td> <td>30 (71,4%)</td> </tr> <tr> <td>Naïf</td> <td>20 (47,6%)</td> <td>18 (42,9%)</td> </tr> <tr> <td>Taille moy tumeurs</td> <td>2,1 cm ± 0,8</td> <td>2,0 cm ± 0,9</td> </tr> <tr> <td>Nombre de tumeur :</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Unique</td> <td>37 (88,1%)</td> <td>37 (88,1%)</td> </tr> <tr> <td> Multiple (2-3)</td> <td>5 (11,9%)</td> <td>5 (11,9%)</td> </tr> <tr> <td>Localisation périvasc</td> <td>12 (28,6%)</td> <td>12 (28,6%)</td> </tr> <tr> <td>Stade BCLC :</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>19 (45,2%)</td> <td>22 (52,4%)</td> </tr> <tr> <td> A,B</td> <td>23 (54,8%)</td> <td>20 (47,6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La plupart des patients inclus dans l'étude ont déjà été traités par TACE.</p>		EMPRINT (N=42)	RF (N=42)	Age moyen	66,2 ans ± 10,4	68,4 ans ± 8,9	Sexe masculin	32 (76,2%)	30 (71,4%)	Naïf	20 (47,6%)	18 (42,9%)	Taille moy tumeurs	2,1 cm ± 0,8	2,0 cm ± 0,9	Nombre de tumeur :			Unique	37 (88,1%)	37 (88,1%)	Multiple (2-3)	5 (11,9%)	5 (11,9%)	Localisation périvasc	12 (28,6%)	12 (28,6%)	Stade BCLC :			0	19 (45,2%)	22 (52,4%)	A,B	23 (54,8%)	20 (47,6%)	<p>Voie d'abord / guidage : percutanée / guidage échographique</p> <p>Toutes les ablations ont été réalisées techniquement avec succès.</p> <p>Complications (sur la population totale) :</p> <p>Les complications majeures comprenaient les événements nécessitant des traitements, une hospitalisation prolongée, une morbidité ou un décès.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N (%)</th> <th>EMPRINT (N=50)</th> <th>RF (N=100)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Total</td> <td>19 (38,0%)</td> <td>48 (48,0%)</td> </tr> <tr> <td>Complications majeures</td> <td>7 (14,0%)</td> <td>29 (29,0%)</td> </tr> <tr> <td> – Douleur</td> <td>7</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td> – Hydrothorax</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td> – Hémopéritoine</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Complications mineures</td> <td>12 (24,0%)</td> <td>19 (19,0%)</td> </tr> <tr> <td> – Douleur</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td> – Fièvre</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td> – Nausées et vomissements</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	N (%)	EMPRINT (N=50)	RF (N=100)	Total	19 (38,0%)	48 (48,0%)	Complications majeures	7 (14,0%)	29 (29,0%)	– Douleur	7	27	– Hydrothorax	0	1	– Hémopéritoine	0	1	Complications mineures	12 (24,0%)	19 (19,0%)	– Douleur	8	10	– Fièvre	3	6	– Nausées et vomissements	1	3	<p>Il n'est pas précisé si les patients inclus seraient en mesure d'être traités par résection hépatique ou non.</p> <p>Aucun résultat disponible sur la cohorte appariée.</p> <p>L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.</p>
	EMPRINT (N=42)	RF (N=42)																																																																				
Age moyen	66,2 ans ± 10,4	68,4 ans ± 8,9																																																																				
Sexe masculin	32 (76,2%)	30 (71,4%)																																																																				
Naïf	20 (47,6%)	18 (42,9%)																																																																				
Taille moy tumeurs	2,1 cm ± 0,8	2,0 cm ± 0,9																																																																				
Nombre de tumeur :																																																																						
Unique	37 (88,1%)	37 (88,1%)																																																																				
Multiple (2-3)	5 (11,9%)	5 (11,9%)																																																																				
Localisation périvasc	12 (28,6%)	12 (28,6%)																																																																				
Stade BCLC :																																																																						
0	19 (45,2%)	22 (52,4%)																																																																				
A,B	23 (54,8%)	20 (47,6%)																																																																				
N (%)	EMPRINT (N=50)	RF (N=100)																																																																				
Total	19 (38,0%)	48 (48,0%)																																																																				
Complications majeures	7 (14,0%)	29 (29,0%)																																																																				
– Douleur	7	27																																																																				
– Hydrothorax	0	1																																																																				
– Hémopéritoine	0	1																																																																				
Complications mineures	12 (24,0%)	19 (19,0%)																																																																				
– Douleur	8	10																																																																				
– Fièvre	3	6																																																																				
– Nausées et vomissements	1	3																																																																				
Tamai <i>et al.</i> (2021) ⁴¹	<p>Objectif : évaluer si l'ablation par micro-ondes (EMPRINT) peut améliorer les résultats par rapport à l'ablation par radiofréquence (RF).</p> <p>Schéma thérapeutique étudié : Antennes EMPRINT de 20 cm et 13 gauges vs COOLTIP.</p>	<p>573 patients (702 tumeurs) traités par ablation percutanée entre janvier 2016 et mars 2020. 60 patients exclus (traitement palliatif (n=23), perdus de vue (n=4), Child-Pugh classe C (n=2) et diamètre > 3 cm (n=31)).</p>	<p>Voie d'abord / guidage : percutanée / guidage échographique</p> <p>CJP :</p> <p>Taux cumulé de progression locale de la tumeur à 3 ans de 22% pour la RF et de 8% pour EMPRINT.</p>	<p>Il n'est pas précisé si les patients inclus seraient en mesure d'être traités par résection hépatique ou non.</p> <p>Il existe un biais de sélection important du</p>																																																																		

Méthode : étude monocentrique (Japon) comparative à collecte rétrospective des données.

CJP : taux de progression locale de la tumeur

CJS (non hiérarchisés) : durée d'ablation, complications, survie globale et survie sans récurrences.

Critères d'exclusion :

- Classe C du score de Child-Pugh
- Diamètre de la tumeur > 3 cm

Suivi médian de 1 358 jours dans le groupe RF et de 738 jours dans le groupe EMPRINT.

EMPRINT a été introduit en décembre 2017 et a remplacé la RF en septembre 2018.

Au total, 513 patients (630 tumeurs) ont été inclus :

	EMPRINT (N=339)	RF (n=174)
Nombre total tumeurs	416	214
Age médian	75 ans	74 ans
Sexe masculin	242/339	122/174
Classe Child-Pugh		
A	305	159
B	34	15
Diamètre tumeur	15 mm [5-30]	15 mm [7-30]
Tumeurs péricavasculaires	115 (28,0%)	37 (17,0%)
Tumeur :		
- Primaire	91	41
- Récurrence	248	133

Taux cumulé de progression tumorale locale à 3 ans pour les CHC péricavasculaires de 23% pour la RF et de 13% dans le groupe EMPRINT.

CJS :

Temps d'ablation médian plus court en faveur de EMPRINT (240 s [60-1 140]) contre 721 s [240- 2 280] dans le groupe RF.

Taux d'ablation complète après une première session de 98% (210/214) pour la RF et de 96% (401/416) pour EMPRINT.

Taux de succès technique à 100% après une ou plusieurs sessions.

Survie globale à 3 ans (carcinomes hépatocellulaires primaires) de 77% pour la RF et de 95% pour EMPRINT.

Survie sans récurrence à 3 ans (carcinomes hépatocellulaires primaires) de 49% pour la RF et de 57% pour EMPRINT.

Complications :

N(%)	RF (N=174)	EMPRINT (N=339)
Total	25 (14%)	26 (8,0%)
- Hémorragie intra-abdominale ou pleurale	8 (5,0%)	11 (3,0%)
- Abscès du foie	1 (1,0%)	2 (1,0%)
- Thrombose portale	0	2 (1,0%)
- Lésion du canal biliaire	15 (9,0%)	11 (3,0%)
- Ensemencement	1 (1,0%)	0
Complications majeures	4 (2,0%)	6 (2,0%)
- Hémorragie intra pleurale	2 (1,0%)	1 (0,3%)
- Abscès du foie	1 (1,0%)	2 (1,0%)
- Thrombose portale	0	2 (1,0%)
- Lésion du canal biliaire	0	1 (0,3%)
- Ensemencement	1 (1,0%)	0

fait de l'arrêt de la mise à disposition de la RF après septembre 2018.

Aucune méthode d'ajustement pour assurer la comparabilité des groupes n'a été effectuée.

L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.

Suwa *et al.* (2021)⁴²

Objectif : évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ablation par radiofréquence (RF) et par micro-ondes (EMPRINT).

Schéma thérapeutique étudié : antenne EMPRINT de 30 cm vs COOLTIP.

Méthode : étude monocentrique (Japon) comparative à collecte rétrospective des données. Appariement 1:1 par score de propension chez les patients ayant eu un succès technique.

CJP : non renseigné.

CJS (non hiérarchisés) : succès technique, taux de progression tumorale locale, complications.

Critères d'inclusion :

- CHC satisfaisants les critères de Milan (tumeur unique < 5 cm ou 2 ou 3 tumeurs < 3 cm, sans localisation extra-hépatique)
- Indication curative

Suivi médian de 364 jours pour EMPRINT et de 1 150 jours pour la RF.

Total de 249 patients dont 93 patients ont été traités par EMPRINT et 156 par RF entre janvier 2014 et avril 2020.

RF utilisée pour tous les patients traités avant novembre 2017. EMPRINT utilisé après novembre 2017 (sauf 3 cas traités par RF en 2018).

	EMPRINT (N=72)	RF (N=72)
Age	74,90 ± 8,43	74,40 ± 9,19
Suivi médian	330 jours	1064 jours
Sexe masculin	47	49
Naïf traitement	22	24
Maladie récurrente	50	48
Score Child-Pugh		
A	58	61
B	14	11
TACE avant	56	54
Nombre tumeur total	86	86
Taille de la tumeur, mm	17,72 ± 6,76	17,55 ± 6,29
Nombre de tumeurs / patient	1,88 ± 1,17	1,88 ± 1,20

Voie d'abord / guidage : percutanée / guidage échographique.

Anesthésie locale.

CJ :

Succès technique chez 88/93 (94,6%) patients du groupe EMPRINT et chez 140/156 (89,7%) patients du groupe RF.

Récidive tumorale locale à 1 an et 2 ans de 10,9% et 24,4% pour EMPRINT et de 8,3% et 19,9% pour la RF.

Survie sans récurrence à 1 an et 2 ans de 71,4% et 35,3% pour EMPRINT et de 66,1% et de 40,4% pour la RF.

Complications : 4,16% dans chaque groupe :

- 1 patient dans chaque groupe a eu une hémorragie sous capsulaire après ablation
- 1 infarctus hépatique et 1 pneumothorax pour EMPRINT
- 1 cholécystite et 1 abcès hépatique pour la RF.

Il n'est pas précisé si les patients inclus seraient en mesure d'être traités par résection hépatique ou non.

Il y a un biais de sélection important du fait de l'arrêt de la mise à disposition de la RF après novembre 2017.

L'appariement n'est proposé que si le succès technique est atteint.

L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.

Synthèses des conclusions des études sur le CHC

Deux méta-analyses non spécifiques :

- Une ayant analysé 7 études contrôlées randomisées 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 (IC95%= [0,99-1,02] ; I²=0%).
- Une ayant analysé 9 études à collecte rétrospective des données suggère une absence de différence en termes de survie globale (HR=0,95 ; IC95%= [0,70-1,30], p=0,758 ; I²=0%) entre l'ablation par MO et la résection hépatique.

Concernant les données spécifiques, la demande repose sur :

- Une étude monocentrique comparative à collecte rétrospective des données avec score de propension chez 410 patients dont 150 patients atteints de CHC unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm traités avec EMPRINT avec un taux de réussite technique finale de 54,7% (82/150) (Grade A) selon la classification de Nishikawa *et al.* (2011)⁴⁵, une survie globale de 99,3% et une survie sans progression de 81,1% à 1 an. Il y a eu 8 (5,3%) complications observées dans le groupe EMPRINT. Toutefois, ces données sont difficilement interprétables aux vues du caractère monocentrique et rétrospectif de l'étude, de l'absence de critère de jugement principal défini et de calcul du nombre de sujets nécessaires.
- Trois autres études de faible niveau de preuve, toutes monocentriques à collecte rétrospective des données, ayant inclus entre 150 et 513 patients suivis entre 12 et 45 mois.

Ces études sont de faible niveau de preuve, il n'est pas possible de savoir la génération de sonde utilisée et leurs résultats sont difficilement interprétables. Les populations incluses dans ces études ne sont pas superposables à la population de l'indication revendiquée, ni à la population indiquée dans les recommandations professionnelles. Toutefois, ces études rapportent des résultats favorables à l'utilisation du dispositif EMPRINT dans la prise en charge des CHC ≤ 3 cm avec une tolérance acceptable au vu de la gravité de la pathologie.

À noter qu'aucune étude contrôlée randomisée comparant EMPRINT à un traitement actif de référence, résection chirurgicale hépatique, radiofréquence, ou autre dispositif d'ablation par micro-ondes n'a été fournie et qu'aucune étude n'est en cours dans le CHC.

4.1.1.2 Données concernant les métastases hépatiques

4.1.1.2.1 Données non spécifiques dans les métastases

→ Recommandations

Le demandeur a fourni les recommandations dans les métastases hépatiques suivantes :

- Les recommandations du **Thésaurus National de Cancérologie Digestive (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, ACHBT, SFRO, SFR) (2019⁴⁶/2023⁴⁷)** sur le cancer colorectal métastatique ;
- Les recommandations du **National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023)⁴⁸** sur le cancer colorectal métastatique ;
- Les recommandations de **l'American College of Radiology (ACR) (2022)²** sur les cancers hépatiques ;

⁴⁶ Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French inter-group clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Digestive and Liver Disease*. 2019; 51(10):1357–1363.

⁴⁷ Phelip JM, Benhaim L, Chevallier P, Christou N, Desolneux G, Dohan A, et al. « Cancer colorectal métastatique ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, septembre 2023, en ligne [<http://www.tncd.org>]

⁴⁸ NCCN. Colon Cancer. Version 2.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023.

- Les recommandations de la **Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2020)**⁴ sur les techniques de thermo-ablation des tumeurs hépatiques ;
- Un **consensus espagnol de la SEOM, AEC, SEOR, SERVEI et SEMNIM (2019)**⁴⁹ sur la prise en charge des métastases hépatiques dans le cancer colorectal ;
- Un rapport d'évaluation technologique de la **Haute Autorité de Santé (2016)**⁵⁰ sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques ;
- Les recommandations de **l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (2016)**⁵¹ sur les métastases hépatiques du cancer colorectal ;
- Un guide sur la procédure d'ablation par micro-ondes des métastases hépatiques du **National Institute for Health and Health Care Excellence (NICE) (2016)**⁵².

Par ailleurs, il a été identifié des recommandations actualisées de l'**ESMO (2023)**⁵³.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive (2019⁴⁶/2023⁴⁷)

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-ondes et 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. Il est indiqué que la destruction par micro-ondes pourrait être associée à un risque de récurrence locale plus faible que la radiofréquence, mais peu de données comparatives et à long terme ont été publiées⁵⁴.

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

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 biliaires⁵⁵.

- Métastases hépatiques résécables

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

⁴⁹ Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clinical and Translational Oncology*. 2020 ;22(5):647–662

⁵⁰ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des tumeurs hépatiques. 2016.

⁵¹ Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386–1422.

⁵² NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Microwave ablation for treating liver metastases. *Interventional procedures guidance*. 2016.

⁵³ Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.

⁵⁴ 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. Pubmed Central PMCID: 4529120.

⁵⁵ 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 Frontieres meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3438-54. PubMed PMID: 25994193. Pubmed Central PMCID: 4636513.

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)⁵⁶ 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)⁵⁷ (< 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.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023)⁴⁸

La résection hépatique est le traitement de choix pour les métastases hépatiques d'origine colorectale résécables. Les techniques d'ablation (radiofréquence, micro-ondes, cryoablation et électroporation irréversible) peuvent être considérées, seules ou en combinaison avec la résection, particulièrement dans les cas où la résection pourrait ne pas être optimale.

La résection ou l'ablation (seule ou en combinaison avec la résection) doivent être réservées aux patients présentant des métastases qui sont entièrement accessibles aux thérapies locales, avec des marges adéquates.

American College of Radiology (ACR) (2022)²

Les thérapies systémiques sont les thérapies de première ligne pour le cancer colorectal métastatique. La résection chirurgicale reste la meilleure option de guérison potentielle et la meilleure survie générale pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Pour les métastases solitaires hépatiques d'origine colorectale, l'ablation thermique (radiofréquence et micro-ondes) est une option thérapeutique idéale pour des patients sélectionnés, avec des résultats

⁵⁶ 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. PubMed PMID: 22396054. Epub 2012/03/08. eng.

⁵⁷ 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 PMID: 28376151.

similaires à ceux de la résection. L'ablation d'un nombre limité de petites tumeurs (< 3 cm) avec une marge d'ablation > 5 mm confère les meilleures chances de contrôle local de la tumeur. Avec une morbidité moindre par rapport à la résection, l'ablation peut être une bonne option pour les mauvais candidats à la chirurgie.

Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2020)⁴

L'ablation (par radiofréquence^{58,59} ou micro-ondes) peut être utilisée chez les patients atteints de métastases hépatiques jusqu'à 5 métastases ≤ 3 cm :

- 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 récurrences après hépatectomie.

Consensus espagnol (SEOM, AEC, SEOR, SERVEI et SEMNIM) (2019)⁴⁹

Les techniques d'ablation (radiofréquence, micro-ondes, cryoablation, radiothérapie stéréotaxique) sont de bonnes alternatives pour les patients présentant des métastases inopérables dues à une mauvaise condition clinique ou des comorbidités⁶⁰. L'ablation percutanée doit être réservée aux patients qui ne sont pas des candidats optimaux pour une résection ou qui ne veulent pas subir d'intervention chirurgicale.

L'ablation par radiofréquence est indiquée pour les tumeurs ≤ 3 cm⁶¹ et l'ablation par micro-ondes est indiquée pour les tumeurs ≤ 5 cm⁶². Le nombre de tumeurs n'est pas une contre-indication absolue, mais dans la majorité des centres, le consensus est de traiter jusqu'à 5 nodules^{21,62}.

Rapport HAS (2016)⁵⁰

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.

⁵⁸ 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.

⁵⁹ 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.

⁶⁰ Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD006317.

⁶¹ Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al, Sofocleous CT. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes—A 10-year experience at a single center. *Radiology*. 2016; 278:601–11.

⁶² 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 frontieres meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015 ;25:3438–54.

European Society of Medical Oncology (ESMO) (2016⁵¹/ 2023⁵³)

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...).

NICE (2016)⁵²

Les techniques d'ablation thermique sont normalement utilisées chez les patients non éligibles à la chirurgie, ou pour traiter les récives 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 (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.

Synthèses des conclusions des recommandations professionnelles

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).

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

→ Méta-analyses

Le demandeur a fourni les méta-analyses suivantes :

- Une méta-analyse en réseau de Gavriilidis *et al.* (2021)⁶³ qui visait à comparer le taux de récurrence locale et la survie à long terme des patients ayant subi une résection hépatique, une ablation par radiofréquence ou par micro-ondes. *Compte tenu de sa faible qualité méthodologique (absence d'hypothèse de transitivité, études sur l'ablation par micro-ondes de qualité moyenne, recalcul des données non fournies) et du faible nombre d'étude (8/26) concernant l'ablation par micro-ondes, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une méta-analyse de Di Martino *et al.* (2020)⁶⁴ dont l'objectif était d'évaluer les complications et les résultats oncologiques en termes de progression locale de la tumeur, de survie sans progression et de survie globale des différentes techniques d'ablation percutanée (radiofréquence, micro-ondes, cryoablation et électroporation irréversible) dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale résécables et de comparer ces techniques à la résection chirurgicale. *Compte tenu du faible nombre d'étude (6/21) concernant l'ablation par micro-ondes et du fait que parmi elles, seules deux études ont des données sur la survie globale, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*

4.1.1.2.2 Données spécifiques dans les métastases

Les éléments de preuve s'appuient sur 3 études :

Comparatives monocentriques :

- Une étude de Krul *et al.* (2022)⁶⁵ à collecte rétrospective des données dont l'objectif était de comparer l'ablation par radiofréquence et l'ablation par micro-ondes en termes de taux d'échec d'ablation, de résultats thérapeutiques et oncologiques, et d'identifier les facteurs de risques d'échec de l'ablation de chez 120 patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale avec un suivi médian de 30,5 mois.
- Une étude de Takahashi *et al.* (2018)⁶⁶ à collecte prospective des données qui visait à comparer l'efficacité de l'ablation par micro-ondes par rapport à la radiofréquence pour obtenir un contrôle local de la tumeur chez 105 patients présentant des métastases hépatiques d'origine colorectale avec un suivi médian de 18 mois dans le groupe RF et de 17 mois dans le groupe EMPRINT. *Compte tenu de sa faible qualité méthodologique (caractère rétrospectif et*

⁶³ Gavriilidis P, Roberts KJ, de'Angelis N, Aldrighetti L, Sutcliffe RP. Recurrence and survival following microwave, radiofrequency ablation, and hepatic resection of colorectal liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2021;20(4):307–314.

⁶⁴ Di Martino M, Rompianesi G, Mora-Guzmán I, Martín-Pérez E, Montalti R, Troisi RI. Systematic review and meta-analysis of local ablative therapies for resectable colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(5):772–781.

⁶⁵ Krul MF, Gerritsen SL, Vissers FL, Klompenhouwer EG, Ruers TJM, Kuhlmann KFD, et al. Radiofrequency versus microwave ablation for intraoperative treatment of colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2022;48(4):834–840.

⁶⁶ Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB*. 2018;20(12):1157–1162.

monocentrique de l'étude, biais de sélection, absence de méthode d'ajustement, résultats non décrits dans le texte de la publication), cette étude n'est pas retenue par la Commission.

Non comparative multicentrique :

- Une étude de De Cobelli *et al.* (2022)⁶⁷ à collecte rétrospective des données qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ablation par micro-ondes chez 132 patients avec des métastases hépatiques d'origine colorectale ≤ 5 cm et de nombre ≤ 5 avec un suivi moyen de 19 mois.

⁶⁷ De Cobelli F, Calandri M, Della Corte A, Sirovich R, Gazzera C, Della Vigna P, et al. Multi-institutional analysis of outcomes for thermosphere microwave ablation treatment of colorectal liver metastases: the SMAC study. *European Radiology*. 2022; 32(6):4147–4159.

Analyse des études spécifiques retenues dans l'indication des métastases hépatiques

Auteur/ Études	Objectif et méthode	Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																														
Krul <i>et al.</i> (2022) ⁶⁵	<p>Objectif : comparer l'ablation par radiofréquence et l'ablation par micro-ondes en termes de taux d'échec d'ablation, de résultats thérapeutiques et oncologiques, et d'identifier les facteurs de risques d'échec de l'ablation.</p> <p>Schéma thérapeutique étudié : antennes EMPRINT de seconde génération de 15 cm vs COOLTIP.</p> <p>Résection hépatique concomitante.</p> <p>Méthode : étude monocentrique (Pays-Bas) à collecte rétrospective des données.</p> <p>CJP : non précisé.</p> <p>CJS (non hiérarchisés) : taux d'échec d'ablation à 1 an, durée de séjour, complications, survie globale et survie sans progression.</p> <p>Suivi médian de 30,5 mois.</p>	<p>120 patients ont été traités entre janvier 2013 et août 2018.</p> <p>L'ablation par EMPRINT a substitué la RF en septembre 2015.</p> <p>Un total de 609 métastases a été identifié et seules 291 ont été ablatées dont 98 par RF (41 patients) et 193 par EMPRINT (79 patients).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>RF (N=41)</th> <th>EMPRINT (N=79)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen, ans</td> <td>63 ± 8,7</td> <td>61,1 ± 10,9</td> </tr> <tr> <td>Sexe masculin</td> <td>22 (53,7%)</td> <td>42 (53,2%)</td> </tr> <tr> <td>Chimiothérapie néoadjuvante</td> <td>13 (31,7%)</td> <td>41 (51,9%)</td> </tr> <tr> <td>Nombre médian de métastases</td> <td>3 [2-5]</td> <td>4 [2-6]</td> </tr> <tr> <td>Résection hépatique concomitante</td> <td>35 (85,4%)</td> <td>72 (91,1%)</td> </tr> <tr> <td>Nombre médian de métastases ablatées</td> <td>2 [1-3,5]</td> <td>2 [1-3]</td> </tr> <tr> <td>Taille de la plus grande lésion ablatée, mm</td> <td>13 [10-18]</td> <td>13 [8-17,25]</td> </tr> </tbody> </table>		RF (N=41)	EMPRINT (N=79)	Age moyen, ans	63 ± 8,7	61,1 ± 10,9	Sexe masculin	22 (53,7%)	42 (53,2%)	Chimiothérapie néoadjuvante	13 (31,7%)	41 (51,9%)	Nombre médian de métastases	3 [2-5]	4 [2-6]	Résection hépatique concomitante	35 (85,4%)	72 (91,1%)	Nombre médian de métastases ablatées	2 [1-3,5]	2 [1-3]	Taille de la plus grande lésion ablatée, mm	13 [10-18]	13 [8-17,25]	<p>Voie d'abord / guidage : laparotomie / guidage échographique.</p> <p>CJ :</p> <p>Échec de l'ablation pour 21/291 métastases (7,2%), soit un taux d'échec de 7,1% pour la RF et de 7,3% pour EMPRINT.</p> <p>Taux de progression tumorale de 5,2% (15/291 métastases) dont 5/98 (5,1%) pour la RF et 10/193 (5,2%) pour EMPRINT.</p> <p>Durée médiane avant progression tumorale = 23 semaines [21,5-31,5] pour la RF et 22 semaines [15,25-30,75] pour EMPRINT.</p> <p>Survie globale à 1 an = 94,8% et la survie sans progression = 24,9%.</p> <p>Complications post-opératoires de grade ≥ 3 :</p> <p>6 complications pour EMPRINT(7,6%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - bilomes et abcès hépatiques ; - liés à la résection simultanée. - Aucun décès dans les 90 jours. 	<p>Il existe un biais de sélection important du fait de l'arrêt de la mise à disposition de la RF après septembre 2015.</p> <p>Absence de méthode d'ajustement.</p> <p>L'interprétation des résultats de cette étude est donc fortement limitée.</p>						
	RF (N=41)	EMPRINT (N=79)																																
Age moyen, ans	63 ± 8,7	61,1 ± 10,9																																
Sexe masculin	22 (53,7%)	42 (53,2%)																																
Chimiothérapie néoadjuvante	13 (31,7%)	41 (51,9%)																																
Nombre médian de métastases	3 [2-5]	4 [2-6]																																
Résection hépatique concomitante	35 (85,4%)	72 (91,1%)																																
Nombre médian de métastases ablatées	2 [1-3,5]	2 [1-3]																																
Taille de la plus grande lésion ablatée, mm	13 [10-18]	13 [8-17,25]																																
De Cobelli <i>et al.</i> (2022) ⁶⁷	<p>Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité de l'ablation par micro-ondes (EMPRINT) et d'identifier les facteurs influençant la survie sans progression tumorale locale pour le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale.</p> <p>Schéma thérapeutique étudié :</p> <p>Méthode : multicentrique (Italie ; 3 centres) non comparative à collecte rétrospective des données.</p> <p>CJP : non précisé.</p> <p>CJS (non hiérarchisés) : complications, succès technique, efficacité, progression locale de la tumeur.</p>	<p>228 patients traités entre janvier 2015 et septembre 2019 (42 exclus car suivi < 6 mois, 31 pour absence d'imagerie et 23 non ablatés par EMPRINT).</p> <p>Un total de 132 patients (213 nodules, 150 procédures) a été inclus :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>EMPRINT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen, ans [min-max]</td> <td>65,1 [39-86]</td> </tr> <tr> <td>Sexe masculin</td> <td>86 (65,2%)</td> </tr> <tr> <td>Maladie extra-hépatique</td> <td>34 (25,8%)</td> </tr> <tr> <td>Indication pour l'ablation :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Non candidat à la chirurgie</td> <td>82 (61,1%)</td> </tr> <tr> <td>- Refus de la chirurgie</td> <td>2 (1,5%)</td> </tr> <tr> <td>- Approche combinée chirurgie/ablation</td> <td>48 (36,4%)</td> </tr> </tbody> </table>		EMPRINT	Age moyen, ans [min-max]	65,1 [39-86]	Sexe masculin	86 (65,2%)	Maladie extra-hépatique	34 (25,8%)	Indication pour l'ablation :		- Non candidat à la chirurgie	82 (61,1%)	- Refus de la chirurgie	2 (1,5%)	- Approche combinée chirurgie/ablation	48 (36,4%)	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Approche chirurgicale :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Percutanée</td> <td>76 (57,6%)</td> </tr> <tr> <td>- Laparoscopie</td> <td>17 (12,9%)</td> </tr> <tr> <td>- Laparotomie</td> <td>38 (28,8%)</td> </tr> <tr> <td>Guidage par imagerie :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>- échographie</td> <td>95 (72,5%)</td> </tr> <tr> <td>- tomodensitométrie</td> <td>36 (27,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sédation profonde ou anesthésie générale.</p> <p>CJ :</p> <p>Taux de progression tumorale locale : 28,4% (58/204)</p> <p>Taux de survie sans progression tumorale locale : 88,2% à 6 mois, 75,8% à 12 mois et 69,9% à 18 mois.</p>	Approche chirurgicale :		- Percutanée	76 (57,6%)	- Laparoscopie	17 (12,9%)	- Laparotomie	38 (28,8%)	Guidage par imagerie :		- échographie	95 (72,5%)	- tomodensitométrie	36 (27,3%)	<p>Caractère rétrospectif de l'étude.</p> <p>Absence de critère de jugement principal défini.</p> <p>Hétérogénéités des pratiques entre les centres.</p> <p>L'interprétation des résultats de cette étude est donc limitée.</p>
	EMPRINT																																	
Age moyen, ans [min-max]	65,1 [39-86]																																	
Sexe masculin	86 (65,2%)																																	
Maladie extra-hépatique	34 (25,8%)																																	
Indication pour l'ablation :																																		
- Non candidat à la chirurgie	82 (61,1%)																																	
- Refus de la chirurgie	2 (1,5%)																																	
- Approche combinée chirurgie/ablation	48 (36,4%)																																	
Approche chirurgicale :																																		
- Percutanée	76 (57,6%)																																	
- Laparoscopie	17 (12,9%)																																	
- Laparotomie	38 (28,8%)																																	
Guidage par imagerie :																																		
- échographie	95 (72,5%)																																	
- tomodensitométrie	36 (27,3%)																																	

Critères :

- Contre-indication à la chirurgie, refus de chirurgie ou combinaison avec chirurgie ;
- Métastases ≤ 5 cm et nombre ≤ 5 ;

Suivi médian de 19 mois [6-55].

Chimiothérapie avant ablation	70 (53%)
Nombre de lésions > 5	26 (19,7%)
Taille au moment de l'ablation, mm	15,4 \pm 8 [3-37]

Taux de survie globale : 98,3% à 12 mois et 89,9% à 24 mois.

14/132 décès liés au cancer lors du suivi.

Complications (n=150 procédures) : 4% (6/150)

- mineures : 2 hématomes non hémorragiques ne nécessitant pas de traitement et 1 abcès nécessitant une antibiothérapie.
- majeures : 3 épanchements pleuraux nécessitant un drainage.

À ce jour, deux études spécifiques à EMPRINT sont en cours dans l'indication relative aux métastases hépatiques :

- CIEMAR ([CIRSE Emprint Microwave Ablation Registry](#)) (NCT03775980) : étude de cohorte, prospective, simple bras, multicentrique, menée par la société européenne de radiologie cardiovasculaire et interventionnelle (CIRSE) et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'ablation par micro-ondes avec le système EMPRINT dans le contrôle des métastases hépatiques d'origine colorectale. Le critère de jugement principal est le contrôle tumoral local à 12 mois de chaque lésion traitée. Le 3 janvier 2023, 500 patients ont été recrutés dans 38 sites européens. La publication finale est prévue pour juillet 2026.
- COLLISION (Colorectal Liver Metastases : Surgery vs Thermal Ablation) (NCT03088150) : une étude contrôlée randomisée prospective multicentrique en simple aveugle de phase III ayant pour objectif de prouver la non-infériorité de l'ablation thermique (radiofréquence ou micro-ondes, dont EMPRINT) par rapport à la résection hépatique chez les patients présentant au moins une métastase hépatique d'origine colorectale résécable et pouvant être ablatée (≤ 3 cm) et sans maladie extra-hépatique. Le critère jugement principal est la survie globale. 308 patients devraient être inclus dans l'étude. La publication finale est prévue à partir de mai 2025. Au 1er août 2023, 282 patients étaient inclus dans 13 centres (3 pays) dont : 142 patients dans le groupe résection hépatique ; 140 patients dans le groupe ablation thermique.

Synthèses des conclusions des études sur 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.

Concernant les données spécifiques, la demande repose sur :

- Une étude monocentrique à collecte rétrospective des données chez 120 patients inclus et traités par laparotomie avec un suivi médian de 30,5 mois, la survie globale à 1 an était de 94,8%.
- Une étude multicentrique non comparative à collecte rétrospective des données chez 132 patients inclus et traités par voie percutanée ou laparotomie ou laparoscopique avec un suivi médian de 19 mois et une survie globale de 89,9% à 24 mois.

À noter que deux études spécifiques sont en cours dans l'indication relative aux métastases hépatiques :

- une étude à collecte prospective des données, multicentrique non comparative chez 500 patients menée par la société européenne de radiologie cardiovasculaire et interventionnelle (CIRSE) ;
- une étude contrôlée randomisée de non-infériorité multicentrique en simple aveugle chez 308 patients.

4.1.1.3 Données mixtes concernant les CHC et métastases hépatiques

Les éléments de preuve s'appuient sur 3 études :

- Une étude monocentrique de Kapoor *et al.* (2020)⁶⁸ à collecte rétrospective des données dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système d'ablation par micro-ondes EMPRINT chez 53 patients atteints de carcinome hépatocellulaire ou présentant des métastases hépatiques avec un suivi médian à 12 mois. *Compte tenu de son caractère rétrospectif monocentrique et de l'impossibilité d'individualiser les résultats par indication, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude monocentrique comparative de Vogl *et al.* (2018)⁶⁹ à collecte rétrospective des données qui visait à évaluer les performances (zones d'ablation sphériques et taille de la marge d'ablation) du système EMPRINT en comparaison avec deux autres systèmes d'ablation par micro-ondes (un système d'ablation basse fréquence EVIDENT et un haute fréquence AMICA) chez 88 patients atteints de carcinome hépatocellulaire ou présentant des métastases hépatiques ≤ 5 cm avec un suivi à 12 mois. *Compte tenu de sa faible méthodologie (caractère rétrospectif de l'étude, absence de méthode d'ajustement)) et des critères de jugement uniquement techniques, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*
- Une étude monocentrique de De Cobelli *et al.* (2017)⁷⁰ à collecte prospective des données dont l'objectif était d'évaluer les effets de l'ablation par micro-ondes avec le système EMPRINT chez 60 patients atteints de carcinome hépatocellulaire ou présentant des métastases hépatiques avec un suivi à 1 mois. *Cette étude ayant comme critère de jugement principal un critère technique, elle n'est pas retenue par la Commission.*

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études retenues, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorvigilance

Les données issues de la matériorvigilance transmises par le demandeur rapportent entre le 1er janvier 2018 et le 31 juillet 2023 :

- En **France**, 0,24% évènements de matériorvigilance rapportés au nombre total de ventes ont été signalés avec principalement des cas de détachement du dispositif ou d'un composant du dispositif (0,11%) et des fuites ou éclaboussures (0,05%).
- En **Europe (hors France)**, 0,09% évènements de matériorvigilance rapportés au nombre total de ventes ont été signalés avec principalement des cas de détachement du dispositif ou d'un composant du dispositif (0,04%), du déclenchement du système d'alarme du dispositif (0,01%) et des fuites ou éclaboussures (<0,01%).
- Dans le **monde (hors Europe)**, 0,26% d'évènements de matériorvigilance rapportés au nombre total de ventes ont été signalés avec principalement des cas de fuites ou éclaboussures (0,05%), du déclenchement du système d'alarme du dispositif (0,04%), de détachement du dispositif ou d'un composant du dispositif (0,04%), de matériau tordu ou plié (0,03%),

⁶⁸ Kapoor H, Nisiewicz MJ, Jayavarapu R, Gedaly R, Raissi D. Early Outcomes with Single-antenna High-powered Percutaneous Microwave Ablation for Primary and Secondary Hepatic Malignancies: Safety, Effectiveness, and Predictors of Ablative Failure. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2020; 10:10.

⁶⁹ Vogl TJ, Basten LM, Nour-Eldin N-EA, Kaltenbach B, Bodelle B, Wichmann JL, et al. Evaluation of microwave ablation of liver malignancy with enabled constant spatial energy control to achieve a predictable spherical ablation zone. *International Journal of Hyperthermia*. 2018;34(4):492–500.

⁷⁰ De Cobelli F, Marra P, Ratti F, Ambrosi A, Colombo M, Damascelli A, et al. Microwave ablation of liver malignancies: comparison of effects and early outcomes of percutaneous and intraoperative approaches with different liver conditions: New advances in interventional oncology: state of the art. *Medical Oncology*. 2017 ;34(4):49.

d'événement indésirable n'étant pas identifié comme lié au dispositif ou à l'utilisation identifié (0,03%) et d'incapacité à activer le dispositif (0,02%).

Par ailleurs, deux informations de sécurité ont été transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur :

→ sur une extension de retrait de lots concernant les antennes EMPRINT

Un premier rappel des antennes EMPRINT a été émis en août 2017 puis étendu en novembre 2018 faisant suite à : « *sept rapports de clients concernant le désengagement de l'extrémité en céramique du trocart de l'antenne d'ablation EMPRINT durant des interventions sur des patients. Le détachement de l'extrémité durant l'intervention peut conduire à la rétention d'un corps étranger, créant un risque d'infection. Cinq rapports de réclamation indiquent que l'extrémité du trocart n'a pas pu être récupérée durant l'intervention principale* ».

→ sur une mise en œuvre d'une action de sécurité

Une lettre d'information a été communiquée en avril 2019 dans le but d'informer de la : « *mise à jour du mode d'emploi des antennes percutanées EMPRINT avec technologie THERMOSPHERE afin d'inclure des informations importantes relevées au cours de l'étude qu'elle a menée sur les extrémités des antennes qui s'étaient détachées. Le détachement d'une extrémité lors d'une procédure peut entraîner la rétention d'un corps étranger et, par conséquent, un risque d'infection. Le taux d'extrémités détachées signalé est inférieur à 0,05%. La mise à jour du mode d'emploi comporte l'ajout d'étapes importantes à la procédure ainsi que la modification de certains avertissements en vue de diminuer les risques de détachement des extrémités d'antenne* ».

4.1.1.5 Bilan des données

→ Carcinome hépatocellulaire (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. 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.

Deux méta-analyses non spécifiques :

- Une méta-analyse non spécifique ayant analysé 7 études contrôlées randomisées 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 (IC95%= [0,99-1,02] ; I²=0%).
- Une méta-analyse non spécifique ayant analysé 9 études à collecte rétrospective des données suggère une absence de différence en termes de survie globale (HR=0,95 ; IC95%= [0,70-1,30], p=0,758 ; I²=0%) entre l'ablation par MO et la résection hépatique.

Concernant les données spécifiques, la demande repose sur :

- Une étude monocentrique comparative à collecte rétrospective des données avec score de propension chez 410 patients dont 150 patients atteint de CHC unique \leq 5 cm ou \leq 3 nodules \leq 3 cm traités avec EMPRINT avec un taux de réussite technique finale de 54,7% (82/150) (Grade A) selon la classification de Nishikawa *et al.* (2011)⁴⁵, une survie globale de 99,3% et une survie sans progression de 81,1% à 1 an. Il y a eu 8 (5,3%) complications observées dans le groupe EMPRINT. Toutefois, ces données sont difficilement interprétables aux vues du caractère monocentrique rétrospectif de l'étude, de l'absence de critère de jugement principal défini et de calcul du nombre de sujets nécessaires.

- Trois autres études de faible niveau de preuve, toutes monocentriques, à collecte rétrospective des données, ayant inclus entre 150 et 513 patients suivis entre 12 et 45 mois.

Ces études sont de faible niveau de preuve, il n'est pas possible de savoir la génération de sonde utilisée et leurs résultats sont difficilement interprétables. Les populations incluses dans ces études ne sont pas superposables à la population de l'indication revendiquée, ni à la population indiquée dans les recommandations professionnelles. Toutefois, ces études rapportent des résultats favorables à l'utilisation du dispositif EMPRINT 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 comparant EMPRINT à un traitement actif de référence, résection chirurgicale hépatique, radiofréquence, ou autre dispositif d'ablation par micro-ondes n'a été fournie et aucune étude n'est en cours dans le CHC.

→ 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.

Concernant les données spécifiques, la demande repose sur :

- Une étude monocentrique à collecte rétrospective des données chez 120 patients inclus et traités par laparotomie avec un suivi médian de 30,5 mois, la survie globale à 1 an était de 94,8%.
- Une étude multicentrique non comparative à collecte rétrospective des données chez 132 patients inclus et traités par voie percutanée ou laparotomie ou laparoscopique avec un suivi médian de 19 mois et une survie globale de 89,9% à 24 mois.

À noter que deux études spécifiques sont en cours dans l'indication relative aux métastases hépatiques :

- une étude à collecte prospective des données, multicentrique non comparative chez 500 patients menée par la société européenne de radiologie cardiovasculaire et interventionnelle (CIRSE) ;
- une étude contrôlée randomisée de non-infériorité multicentrique en simple aveugle chez 308 patients.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

→ 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 (TACE), la radioembolisation (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) avec un nodule solitaire toute taille ou jusqu'à 3 nodules \leq 3 cm :

– **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 \leq 3 cm, le **traitement de référence reste la résection hépatique**.

Dans les stades très précoces avec des tumeurs de diamètre $<$ à 2 cm, l'ablation thermique percutanée peut être recommandée en première ligne. La technique d'ablation thermique percutanée recommandée est 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 autres alternatives sont les autres techniques de destruction focalisée (incluant l'ablation par micro-ondes). La destruction par alcoolisation ne peut être proposée que si la radiofréquence n'est pas possible.

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 \leq 3 cm (fonction hépatique préservée ECOG PS 0), si toutes les autres options ne sont pas envisageables.

→ **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 (\leq 3cm) et en nombre limité ($<$ 3), 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 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.

Traitements palliatifs

Ils concernent les patients ne pouvant recevoir un traitement curatif. Ils sont représentés par la chemoembolisation artérielle (TACE), la radioembolisation (SIRT) et les traitements médicamenteux.

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) »³.

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 EMPRINT 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

→ 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%⁷¹.

→ Métastases hépatiques

Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colorectal. Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et au 2ème rang chez la femme⁷². 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 40 à 60% des cas⁴⁷ 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).

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

⁷¹ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Ends Results program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/li-vibd.html>

⁷² Institut national du cancer (INCa). Panorama des cancers en France – Édition 2023. Disponible à l'adresse : [Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B \(e-cancer.fr\)](#)

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

→ Carcinome hépatocellulaire (CHC)

En France en 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie a été estimé à 11 648, dont 76% chez l'homme⁷². 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^{10,73}.

→ Métastases hépatiques

Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colorectal. En 2023, l'incidence du cancer colorectal est de 47 582 nouveaux cas par an⁷². Les métastases (toutes localisations confondues mais principalement hépatiques) sont observées dans 40 à 60% des cas de cancer colorectal^{47,73}.

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, la technique d'ablation par micro-ondes répond à un besoin couvert lorsque la chirurgie est possible et à un besoin partiellement couvert chez les patients pour lesquels 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, EMPRINT 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 l'inscription d'EMPRINT 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 l'indication suivante : 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.

⁷³ 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. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim : Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p. Disponible à l'adresse : [Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim \(santepubliquefrance.fr\)](#) [consulté le 12/12/2023]

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 EMPRINT doit être effectuée par une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de carcinome hépatocellulaire 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. Lorsque l'intervention est effectuée au bloc opératoire par un chirurgien, que ce soit sous coelioscopie ou laparotomie, le chirurgien doit non seulement être formé au guidage échographique, mais aussi à l'utilisation des micro-ondes, nécessitant une formation spécifique.

Une seule antenne d'ablation par micro-ondes EMPRINT est nécessaire pour obtenir une ablation sphérique grâce à la technologie THERMOSPHERE.

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.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus par la CNEDiMITS sont : «Ablation par radiofréquence ».

6.2 Niveau d'ASA

Les études fournies sont de faible niveau de preuves et ne permettent pas la comparaison de la sonde EMPRINT avec l'Ablation par radiofréquence.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'EMPRINT par rapport à l'ablation 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'une ablation par micro-ondes des carcinomes hépatocellulaires de petites tailles (≤ 3 cm) ou des métastases hépatiques (≤ 3 cm).

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 2023, le nombre de nouveaux cas de carcinomes hépatocellulaires (représentant environ 90% des cancers du foie) est évalué à 11 548 nouveaux cas par an⁷².

Les métastases hépatiques sont des lésions malignes du foie causées par un cancer dans un autre organe, en particulier le cancer colo-rectal. En 2023, l'incidence du cancer colo-rectal est d'environ 47 582 nouveaux cas par an⁷². Les métastases (toutes localisations confondues mais principalement hépatiques) sont observées dans 40 à 60%⁴⁸.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)⁷⁴ ont été utilisées pour estimer le nombre 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). Les séjours incluant un acte de destruction de tumeur hépatique par radiofréquence ont été sélectionnés pour approximer le nombre de patients.

Code	Libellé	2018	2019	2020	2021	2022
HLNM001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage échographique	2 601	2 644	2 700	2 986	2 745
HLNK001	Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique	2 644	2 844	2 530	2 734	3 099
HLNC003	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par coelioscopie	124	159	160	205	150
HLNA007	Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par laparotomie	572	530	564	559	502
TOTAL		5 941	6 177	5 954	6 484	6 496

Le nombre de séjours comprenant les actes de destruction de tumeur hépatique par radiofréquence (HLNM001, HLNK001, HLNC003, HLNA007 et en excluant le guidage remnographique (IRM)⁵⁹), réalisés dans les établissements publics et privés, était de 6 500 en 2022.

⁷⁴ MCO actes CCAM par établissements (Open CCAM) | Stats ATIH (scansante.fr)

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 au maximum de 6 500.

EMPRINT, 23 avril 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr