

Mise au point et expérimentation d'un applicateur interstitiel à ultrasons pour le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie

Developing and experimentation of an interstitial ultrasonic applicator for thermal ablation of hepatic malignancies

Cet article a été nommé pour le prix du Jeune Talent Chirurgical

Belhassen Seket

Hôpital Edouard Herriot, 69000 Lyon

Mots clés

- ◆ Foie
- ◆ cancer
- ◆ chirurgie
- ◆ ablathermie
- ◆ thérapie ultrasonore
- ◆ ciblage

Résumé

Le développement des techniques de destruction localisée intrahépatique telle que la radiofréquence, a permis d'ouvrir une nouvelle voie dans la prise en charge chirurgicale des cancers hépatiques.

But de l'étude : Étudier la zone de coagulation obtenue sur le foie de porc à l'aide d'un applicateur interstitiel à ultrasons.

Matériels et méthodes : Un applicateur tubulaire de 4 mm de diamètre muni à son extrémité d'un transducteur plan est mis au point. Deux types de lésions sont induits dans le foie de porc *in vivo* avec une analyse de l'influence de la perfusion sanguine intrahépatique : la lésion élémentaire obtenue par un seul tir pour une position angulaire donnée et la lésion cylindrique obtenue par activation du transducteur sur 360°. Une étude morphologique par IRM avec reconstruction tridimensionnelle est réalisée à J7 postopératoire pour toutes les lésions cylindriques. L'étude anatomopathologique a permis d'étudier l'ensemble des lésions.

Résultats : Quatre-vingt-quatorze lésions élémentaires et vingt-sept lésions cylindriques sont induites avec et sans clampage pédiculaire. De larges zones de coagulation sont obtenues et le réglage efficace des paramètres ultrasonores a permis d'obtenir des lésions de taille adaptable. Une lésion cylindrique, obtenue en moyenne en 25 à 30 mn, a un volume moyen de 52 cm³, pouvant atteindre 92 cm³. L'étude histologique a confirmé le caractère complet et homogène de la zone de coagulation ultrasonore. Le clampage pédiculaire a permis, d'une part, d'obtenir des lésions plus complètes autour des vaisseaux de gros calibre et, d'autre part, d'augmenter la taille des lésions.

Conclusion : La coagulation interstitielle à ultrasons est effective. Elle est directionnelle et ciblée avec de multiples possibilités d'adaptation à l'objectif thérapeutique. Celle-ci pourra être développée dans les domaines de la destruction localisée, de la transection parenchymateuse et de la résection chirurgicale des tumeurs hépatiques.

Keywords

- ◆ Liver
- ◆ cancer
- ◆ surgery
- ◆ thermal ablation
- ◆ ultrasound therapy
- ◆ targeting

Summary

The development of thermal ablation devices, such as radiofrequency, has opened a new way in the surgical management of hepatic malignancies.

Aim: To analyse the thermal coagulation capabilities on the porcine liver of an interstitial ultrasonic device.

Material and method: A tubular applicator, 4 mm in diameter, incorporating a flat transducer, 3x10 mm, was developed. Two types of interstitial ultrasonic lesions were studied on porcine liver *in vivo* with analysis of the effect of the hepatic perfusion: elementary lesions obtained with a transducer's single shot at a given angular position and cylindrical lesions resulting from an application over 360°. All the cylindrical lesions underwent, on postoperative day 7, a morphological study using three-dimensional reconstruction from MR images. Histological examination was done for all the lesions.

Results: Ninety-four elementary lesions and twenty-seven cylindrical lesions were induced with and without Pringle manoeuvre. Large ablation areas were obtained and the correct tuning of the physical ultrasound parameters made it possible the adaptation of the lesion's size. A cylindrical lesion, obtained in 25 to 30 minutes, averaged a volume of 52 cm³ (up to 92 cm³). On histology, the ultrasonic lesion presented as a complete and homogeneous area of tissue coagulation. Pedicle clamping gave more complete lesions around large intrahepatic vessels and increased the lesion's length.

Conclusion: The interstitial ultrasonic coagulation is effective and highly directional with many possibilities of adaptation to the therapeutic objective. It may be developed for thermal ablation and also for parenchymal liver transection and resection of hepatic malignancies.

Correspondance :

Docteur Belhassen Seket

Département de chirurgie hépatobiliopancréatique et de transplantation hépatique.

Hôpital Edouard Herriot, Pavillon D, 5 place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03.

Email : belhassen.seket@chu-lyon.fr

Plusieurs études suggèrent que les techniques de destruction localisée (TDL) intrahépatique des tumeurs malignes du foie permettent d'augmenter le nombre de patients accessibles à une approche curative (1-3). Cependant, malgré les performances des sondes disponibles, ces techniques présentent encore certains inconvénients. En effet, elles sont techniquement incapables d'induire en un seul impact une zone de coagulation au dessus d'une certaine taille et de forme régulière. Les limitations sont essentiellement d'ordre physique, d'une part, et, d'autre part, d'ordre physiologique en rapport avec le phénomène de vol thermique lié à la perfusion sanguine (4-6). Ceci a pour conséquence, sur le plan clinique, une destruction incomplète des nodules cancéreux à partir d'un certain diamètre et une récurrence locale (tableau) [7-17]. À l'heure actuelle, l'utilisation des TDL est recommandée pour traiter des tumeurs de moins de 4 cm de diamètre (4-6, 12). Ces techniques sont par ailleurs pénalisées davantage par l'absence de technique d'imagerie permettant, d'une part, un bilan exhaustif des lésions intra- et extra-hépatiques, et d'autre part, capable de délimiter en 3D les contours de la lésion cible, de positionner l'instrument thérapeutique d'une manière précise et de contrôler en temps réel le processus de thermocoagulation (11-14). Ceci explique un taux de récurrence locale plus important pour l'abord percutané par rapport à l'abord chirurgical laparoscopique ou par voie ouverte (tableau) [11-14].

La thermocoagulation par ultrasons de haute intensité

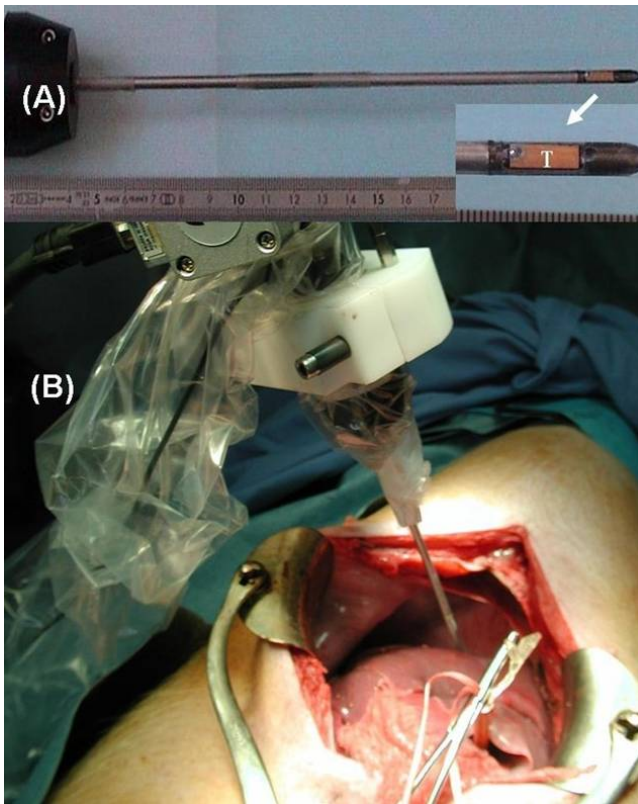
Les ultrasons de haute intensité provoquent d'importantes élévations de température, entre 70 et 100°C, en quelques secondes qui conduisent à une nécrose tissulaire complète et immédiate (18-21). La profondeur des lésions est donc théoriquement peu altérée par le refroidissement dû au flux sanguin (22). Selon l'utilisation à laquelle se destine un applicateur ultrasonore, il est possible de discerner trois géométries de transducteur : focalisée, tubulaire et plane. Les applications des ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) en cancéro-

logie se multiplient depuis plusieurs années (23-25). L'avantage de cette technique est la possibilité de générer des ondes ultrasonores capables de traiter une tumeur cible, par voie intra- ou extra-corporelle, sans causer de dégâts sur leur trajet. Des applications, expérimentales puis cliniques, aux cancers du foie sont tentées mais restent toutefois associées à plusieurs inconvénients (22, 25, 26) : l'approche extracorporelle ne permet pas d'atteindre tout le foie, caché en partie par les côtes qui constituent une barrière au cheminement des ultrasons, ce qui impose une laparotomie (25, 26) ; la mobilité du foie liée à la respiration complique le traitement et nécessite le développement de méthode complexe de synchronisation des tirs à la respiration (27) ; enfin, le traitement se fait par une succession de tirs en déplaçant le point focal ce qui prolonge le temps de traitement pour les grosses lésions tumorales (25, 26). Pour ces raisons, le présent projet s'est orienté vers la voie interstitielle qui semble plus conforme aux exigences thérapeutiques actuelles en cancérologie hépatique avec notamment la possibilité d'applications chirurgicale, ouverte ou laparoscopique, et percutanée (28, 29). Le transducteur plan rotatif est adopté dans ce projet pour développer l'applicateur interstitiel (21, 28-31). Ce type de transducteur était développé initialement pour des applications par voie endoscopique destinées à la destruction de tumeurs oesogastroduodénales et de la voie biliaire principale avec des résultats cliniques préliminaires prometteurs (32-34). L'onde plane ultrasonore qui se propage dans les tissus biologiques est absorbée. Ce mécanisme d'absorption induit une élévation de la température qui est fonction de la conductivité thermique du milieu et de la perfusion tissulaire. Les sources ultrasonores planes, souvent de formes rectangulaires, induisent en une dizaine de secondes une zone de nécrose de géométrie semblable à un parallépipède rectangle dont la section est égale à la surface du transducteur et dont la profondeur est ajustable selon l'intensité acoustique, la fréquence, le temps d'exposition et les propriétés du milieu exposé (21, 28). Le traitement d'un volume tissulaire cylindrique nécessite par conséquent la rotation et l'activation du transducteur sur 360° (28-31).

Tableau. Résultats des méthodes de destruction locale selon la voie d'abord.
a : abord peropératoire ; b : abord percutané ; c : abord laparoscopique.
MH : métastase hépatique sans précision ;
CHC : carcinome hépatocellulaire ;
MCCR : métastase hépatique de cancer

Auteurs	Nombre de tumeurs par patient	Type	Taille des tumeurs (cm)	Technique	Récidive locale (%)	Morbidité (%)
Pearson ^a (7)	88/54	MH CHC	3,6 (0,8 - 9)	Cryo	14	41
	138/92	MH CHC	3,8 (0,5 - 12)	RF	2,2	3,3
Ruers ^a (8)	69/30	MCCR	< 9	Cryo	8,7	26
Elias ^a (9)	32/21	MH	1,4 ± 1,0 (0,5 - 5,2)	RF	3,1	0
Martin ^a (10)	67/20	MH CHC	3 (1,5 - 4,5)	Micro-ondes	5	25
Adam ^b (11)	42/31	MH CHC	2,2 ± 1,0	Cryo	53	29
	43/33	MH CHC	2,8 ± 1,7	RF	18	24
Buscarini ^b (12)	41/39	CHC	≤ 3,0	RF	29	0
	60/49	CHC	≤ 3,5	RF	14	4,1
Llovet ^b (13)	32/32	CHC	2,8 ± 0,1	RF	35	25
Livraghi ^b (14)	134/88	MCCR	2,1 (0,6 - 4,0)	RF	40	1,1
Tait ^c (15)	44/-	MH CHC	< 5	Cryo	28	-
	102/-	MH CHC	> 5	RF	20	-
Siperstein ^c (16)	181/43	MH CHC	1-10	RF	12	-
Berber ^c (17)	234/34	MTE	2,3 ± 0,1 (0,5 - 10)	RF	13	5,9

Figure 1. (A) : Applicateur interstitiel à ultrasons. Le transducteur à visée latérale (T) est positionné à son extrémité. (B) Support pneumatique permettant de maintenir l'applicateur sous contrôle de l'opérateur dans la zone cible. Ce support est muni d'un dispositif de rotation piloté par un système informatique. Il permet de faire tourner l'applicateur autour de son axe.



Mise au point de l'applicateur interstitiel hépatique

Un applicateur ultrasonore de 4 mm de diamètre est mis au point (fig. 1a) [28]. Il est muni à son extrémité d'un transducteur plan mesurant 3 x 10 mm. Les différents essais réalisés *in vitro* ont permis de déterminer la meilleure fréquence de fonctionnement du transducteur qui est de 5,7 MHz correspondant au meilleur rendement électro-acoustique de l'applicateur. Un circuit interne de refroidissement est mis en place dans le but de réduire les risques de surchauffe et de dépoliarisation du transducteur pouvant survenir à des intensités acoustiques de travail élevées. Ce circuit a pour objectif de maintenir un flux continu de refroidissement à la face avant du transducteur et d'éviter le phénomène de vaporisation au contact du transducteur permettant d'accroître par conséquent la profondeur du traitement (28).

Étude expérimentale de la coagulation ultrasonore hépatique

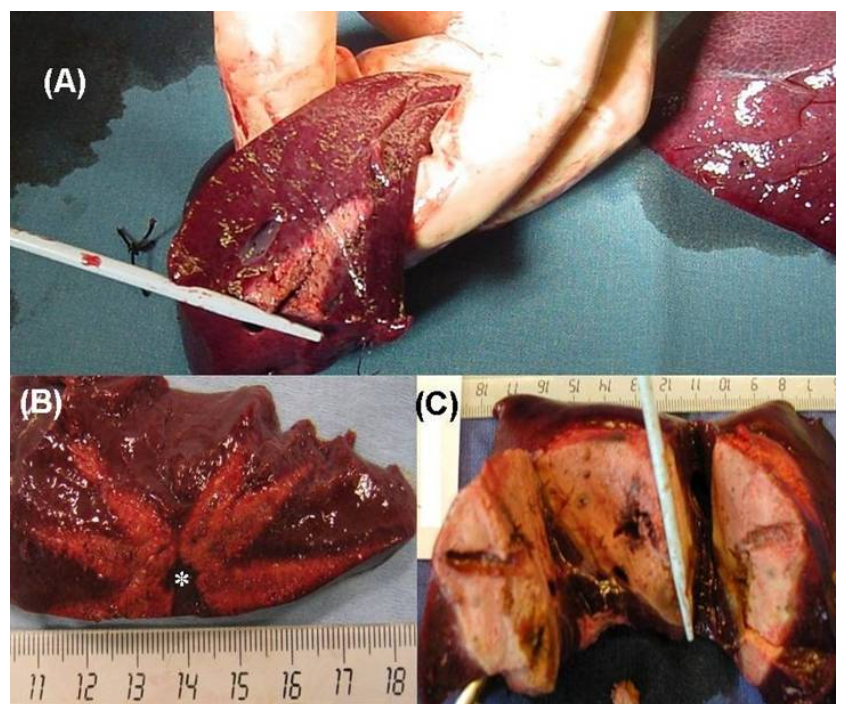
L'expérimentation sur le foie de porc *in vitro* et *in vivo* avec l'applicateur ultrasonore a permis de mettre au point les paramètres physiques les plus performants pour obtenir des zones de coagulation de plus en plus lar-

ges (21, 28-30). Deux types de lésions de coagulation ultrasonore sont analysés : la lésion élémentaire obtenue par un seul tir pour une position angulaire donnée et la lésion cylindrique obtenue par activation du transducteur sur 360°. Malgré l'effet du vol thermique lié à la perfusion sanguine, les lésions élémentaires les plus profondes, en moyenne 29 mm, sont obtenues à 40 W/cm² d'intensité acoustique et avec une durée du tir de 60 secondes (fig. 2) [28]. La hauteur des lésions élémentaires est en moyenne 5 mm plus grande que celle du transducteur (10 mm) par diffusion thermique (28). Théoriquement, celle-ci pourrait être améliorée en augmentant la taille du transducteur ou en ajoutant d'autres éléments en parallèle.

Le dispositif opératoire de l'expérimentation *in vivo* a permis de mettre au point un support pneumatique capable de maintenir l'applicateur dans la zone cible, et grâce à un système de rotation, de faire tourner l'applicateur d'une manière précise sous contrôle informatique (fig. 1b) [28, 31]. Deux modes de rotation du transducteur sont testés : le mode continu et le mode pas-à-pas (28, 31). Le mode continu a permis d'obtenir une lésion très homogène avec des contours réguliers. Cependant, en conservant l'intensité appliquée lors des tirs élémentaires, et pour obtenir des lésions profondes, plus conformes aux objectifs thérapeutiques, la rotation doit être si lente qu'elle n'est pas applicable techniquement. Une rotation pas-à-pas s'est avérée plus efficace, le dépôt d'énergie à des intervalles réguliers de 10 à 20° permettait d'obtenir un chevauchement des lésions élémentaires et un effet de sommation thermique entre les lésions de sorte que la lésion complète est obtenue en un temps raisonnable (25 à 30 minutes) et couvre en moyenne une zone tissulaire cylindrique de 5 à 7 cm de diamètre (fig. 2) [31].

Toutes les expérimentations réalisées sur le foie de porc *in vivo* se sont déroulées sous contrôle de l'échographie peropératoire. Le repérage échographique du transducteur au sein du parenchyme hépatique est facile et simple (28). Ce repérage est indispensable pour le bon positionnement et l'orientation de celui-ci dans la zone cible. L'échographie a permis aussi de visualiser en temps réel les zones de coagulation ultrasonore et ceci d'une manière satisfaisante et précise

Figure 2. (A) : coupe d'une lésion élémentaire obtenue par activation du transducteur à une position donnée. (B) : lésions élémentaires indépendantes obtenues à différentes positions angulaires donnant un aspect final stellaire. L'astérisque (*) montre le point d'insertion de l'applicateur. (C) : Lésion cylindrique obtenue par un traitement au pas-à-pas de la zone cible sur 360°.



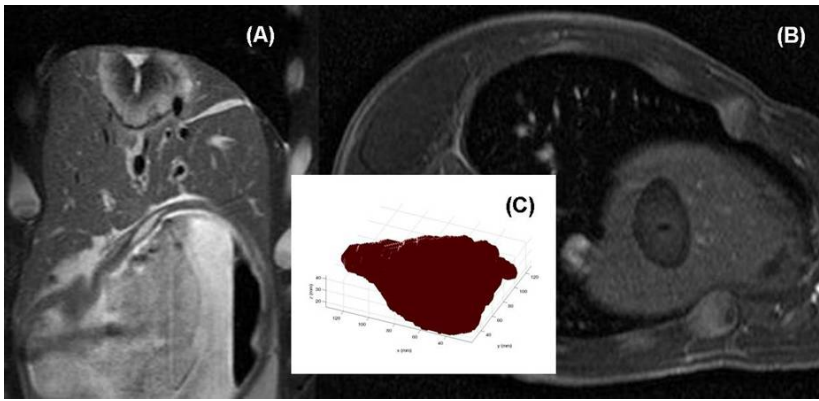


Figure 3. Étude morphologique d'une lésion cylindrique réalisée à J7 d'un traitement ultrasonore sur le foie de porc in vivo. (A) : séquence IRM pondérée T2 en coupe sagittale de la lésion. (B) : séquence IRM pondérée T1 après injection de Gadolinium en coupe axiale de la même lésion observée en (A). (C) : reconstruction tridimensionnelle de la lésion ultrasonore cylindrique montrant des contours assez réguliers.

(28). L'apport de l'échographie dans l'appréciation des lésions ultrasonores obtenues avec clampage pédiculaire du foie reste toutefois limité et gêné par les artéfacts dus au gaz en rapport avec l'accumulation de chaleur et l'ébullition tissulaire.

Une analyse de la reproductibilité des lésions interstitielles cylindriques, seules capables de traiter de larges volumes tissulaires, est réalisée dans ce travail (31). Ces lésions se sont avérées homogènes avec des contours bien définis (fig. 3). La reconstruction tridimensionnelle des lésions ultrasonores a confirmé un aspect plutôt régulier et assez reproductible (fig. 3c). La forme des lésions est dépendante de la présence de structures anatomiques adjacentes, notamment les vaisseaux de gros calibre. La zone de coagulation cylindrique obtenue a un diamètre et un volume moyens respectivement de 56 mm et de 52 cm³ pouvant atteindre respectivement 76 mm et 92 cm³ (31). La reproductibilité des lésions peut être améliorée davantage par le développement d'applications se basant sur le contrôle optimal de la thermométrie dans la zone cible notamment sous contrôle IRM (35).

L'étude histologique des lésions ultrasonores a confirmé le caractère complet et homogène des lésions hépatocellulaires induites (28, 31). La qualité de la nécrose, notamment autour des vaisseaux de plus de 2 mm, est corrélée aux paramètres physiques du traitement (28). Les lésions biliaires sont observées principalement au centre de la zone de coagulation et les vaisseaux de moins de 2 mm sont constamment endommagés et thrombosés. Le clampage pédiculaire augmente l'efficacité du traitement et serait probablement utile pour traiter de larges volumes tissulaires. Cependant, il augmente significativement le risque de complications vasculaires et surtout biliaires (31).

Finalement, l'étude expérimentale des porcs traités puis surveillés pendant une semaine a montré une bonne tolérance du traitement ultrasonore hépatique et ceci malgré l'importance du volume hépatique coagulé (104 cm³ par animal en moyenne). Cependant, à l'instar de toutes les TDL disponibles actuellement, la principale complication observée dans cette étude est la complication biliaire (36-38). Les lésions biliaires étaient majorées par le clampage pédiculaire. La brûlure des viscères de voisinage est une autre complication observée dans ce travail. Théoriquement, toutes ces complications peuvent être prévenues par une meilleure adaptation des paramètres du tir en regard d'endroits sensibles et par une orientation adéquate de l'onde ultrasonore.

Conclusions et perspectives

L'applicateur à ultrasons développé dans ce travail peut apporter, par le caractère hautement directionnel de la coagulation tissulaire induite, une innovation dans le domaine de la destruction localisée intrahépatique. L'intérêt du transducteur plan est de pouvoir orienter le processus de thermocoagulation et, à terme, d'adapter de façon précise le volume de

la zone de coagulation à l'objectif thérapeutique. Ce travail a comporté une étude expérimentale rigoureuse de la coagulation ultrasonore avec une analyse de l'effet de la perfusion sanguine, des études macroscopique, microscopique, par échographie, par IRM, par cholangiographie et une étude de tolérance. Il démontre le caractère complet et homogène de la zone de coagulation ultrasonore hépatique avec des possibilités multiples d'adapter la zone de coagulation à l'objectif thérapeutique. Dans le futur, l'effet thermique coagulateur des ultrasons pourra être développé aussi pour la transection parenchymateuse de sorte que, *in fine*, le même applicateur permettra de réaliser l'hépatectomie et de coaguler les nodules cancéreux non résécables.

Références

- Elias D, Debaere T, Muttillio I, Cavalcanti A, Coyle C, Roche A. Intraoperative use of radiofrequency treatment allows an increase in the rate of curative liver resection. *J Surg Oncol* 1998;67(3):190-1.
- Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Gignoux B, Frering B, Kaemmerlen P. Cryosurgery as a means to improve surgical treatment of patients with multiple unresectable liver metastases. *Anticancer Res* 2000;20(5C):3785-90.
- Rivoire M, De Cian F, Meeus P, Negrier S, Sebban H, Kaemmerlen P. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95(11):2283-92.
- Pereira PL, Trübenbach J, Schenk M, et al. Radiofrequency ablation: In vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* 2004;232:482-90.
- Choi D, Lim HK, Kim MJ, et al. Overlapping ablation using a coaxial radiofrequency electrode and multiple cannulae system. Experimental study in ex-vivo bovine liver. *Korean J Radiol* 2003;4:117-23.
- Stippel DL, Brochhagen HG, Arenja M, Hunkemöller J, Hölscher AH, Beckurts KT. Variability of size and shape of necrosis induced by radiofrequency ablation in human livers: A volumetric evaluation. *Ann Surg Oncol* 2004;11:420-5.
- Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg* 1999;178:592-9.
- Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, Wobbes T. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg* 2001;88:844-9.
- Elias D, Goharin A, El Otmány A, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:763-9.
- Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. *J Surg Oncol* 2007;96(6):481-6.
- Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137:1332-9.
- Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001;11:914-21.
- Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al; Barcelona Clinic Liver Cancer

- (BCLC) Group. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-9.
14. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Lerace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the test-of-time approach. *Cancer* 2003;97:3027-35.
 15. Tait IS, Yong SM, Cuschieri SA. Laparoscopic in situ ablation of liver cancer with cryotherapy and radiofrequency ablation. *Br J Surg* 2002;89:1613-9.
 16. Siperstein A, Garland A, Engle K, et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):106-13.
 17. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002;26:985-90.
 18. Hynynen K. The feasibility of interstitial ultrasound hyperthermia. *Med Phys* 1992;19(4):979-87.
 19. Watkin NA, ter Haar GR, Rivens I. The intensity dependence of the site of maximal energy deposition in focused ultrasound surgery. *Ultrasound Med Biol* 1996;22(4):483-91.
 20. Damianou CA, Hynynen K, Fan X. Evaluation of accuracy of a theoretical model for predicting the necrosed tissue volume during focused ultrasound surgery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Contr* 1995;42(2):182-7.
 21. Lafon C, Chapelon JY, Prat F, et al. Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation. *Ultrasound Med Biol* 1998;24(1):113-22.
 22. Chen L, ter Haar G, Hill CR, et al. Effect of blood perfusion on the ablation of liver parenchyma with high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol* 1993;38(11):1661-73.
 23. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrason Sonochem* 2004;11(3-4):149-54.
 24. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381-7.
 25. Li CX, Jiang ZY, Li JJ, et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10(15): 2201-4.
 26. Gignoux BMH, Scoazec JY, Curiel L, Beziat C, Chapelon JY. High intensity focused ultrasonic destruction of hepatic parenchyma. *Ann Chir* 2003;128:18-25.
 27. Pernot M, Tanter M, Fink M. 3-D real-time motion correction in high-intensity focused ultrasound therapy. *Ultrasound Med Biol* 2004;30(9):1239-49.
 28. Seket B, Lafon C, Mithieux F, et al. Developing an interstitial ultrasound applicator for thermal ablation in liver: Results of animal experiments. *J Surg Res* 2007;142(1):81-9.
 29. Lafon C, Chavrier F, Prat F, Chapelon JY, Cathignol D. Theoretical comparison of two interstitial ultrasound applicators designed to induce cylindrical zones of tissue ablation. *Med Biol Eng Comput* 1999;37(3):298-303.
 30. Lafon C, Prat F, Chapelon JY, et al. Cylindrical thermal coagulation necrosis using an interstitial applicator with a plane ultrasonic transducer: in vitro and in vivo experiments versus computer simulations. *Int J Hyperthermia* 2000;16(6):508-22.
 31. Seket B, Lafon C, Salomir R, Chapelon JY, Scoazec JY, Cathignol D. Morphological analysis of the interstitial ultrasonic ablation in porcine liver in vivo. *Eur Surg Res* 2008;41:24-32.
 32. Prat F, Lafon C, Margonari J, et al. A high-intensity US probe designed for intraductal tumor destruction: experimental results. *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):388-92.
 33. Prat F, Lafon C, Theillière JY, et al. Destruction of a bile duct carcinoma by intraductal high intensity ultrasound during ERCP. *Gastrointest Endosc* 2001;53(7):797-800.
 34. Prat F, Lafon C, De Lima DM, et al. Endoscopic treatment of cholangiocarcinoma and carcinoma of the duodenal papilla by intraductal high-intensity US: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6):909-15.
 35. Melodelima D, Salomir R, Mourgenot C, et al. Intraluminal ultrasound applicator compatible with magnetic resonance imaging "real-time" temperature mapping for the treatment of oesophageal tumours : an ex vivo study. *Med Phys* 2004;31(2):236-44.
 36. de Baere T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 2003;181(3):695-700.
 37. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Gazelle GS, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-51.
 38. Elias D, Sideris L, Pocard M, Dromain C, De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):717-21.