

Karaciğer Primer ve Sekonder Tümörlerinde Kriyocerrahi

CRYOSURGERY FOR PRIMARY AND METASTATIC HEPATIC TUMORS

Fikret EZBERCİ*

*Yrd.Doç.Dr.,Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Karaciğerin primer veya metastatik kanserlerini tedavi etmek zordur. Cerrahi rezeksiyonun uygun olmadığı durumlarda, alternatif yaklaşımlardan birisi de kriyocerrahidir. Kriyocerrahi, canlı dokuları yok etmede dondurmayı kullanan bir metoddur. Hücrede buz kristalleri oluşturarak tümör nekrozuna neden olur. Kriyocerrahi, karaciğer tümörlerinin palyatif tedavisinde minimal morbidite ile güvenli ve etkin bir metoddur. Belirgin bir palyasyon sağlar. Bazı nöroendokrin tümör metastazlarında kür ve karaciğer primer veya metastatik tümörlerinde bazı hastaların yaşam sürelerinde uzamayı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kriyocerrahi, İntraoperatif ultrasonografi, Karaciğer cerrahisi, Kolorektal metastaz

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:83-88

Summary

Primary and metastatic carcinomas of the liver are difficult to treat. When surgical resection is not feasible, cryosurgery is one of the alternative approaches. Cryosurgery is the use of freezing to destroy living tissues. It causes tumour necrosis due to the formation of ice crystals in the cells. Cryosurgery is a safe procedure with minimal morbidity and effective in the treatment of the liver tumours. It provides significant palliation. It provides possibly cure for patients with metastatic neuroendocrine tumours and appears to prolong life in certain patients who have primary or metastatic carcinomas of the liver.

Key Words: Cryosurgery, Intraoperative ultrasonography, Liver surgery, Colorectal metastasis

T Klin Gastroenterohepatoloji 1999, 10:83-88

Dünyada kansere bağlı ölüm sebepleri arasında primer karaciğer tümörleri ve karaciğer metastazları ön sıralarda sayılmaktadır. ABD'de her yıl yaklaşık 40.000 kolorektal karsinomlu kişi karaciğer metastazı nedeniyle ölmektedir (1). Yine ABD'de her yıl yaklaşık 10.000 kişiye tümör nedeniyle karaciğer rezeksiyonu planlanıyor, fakat doktorlar sadece 1000 kişiye rezeksiyon yapabiliyorlar (1). Erken tanının her kanserde olduğu gibi karaciğer kanserlerinde de (primer veya metastatik) önemi büyüktür. Özellikle karaciğer primer tümör

prevalansı yüksek yerlerde veya özellikle gastrointestinal sistemde primer tümörü olanlarda karaciğer tümörü açısından tarama yapmakta yarar vardır. Bu taramada ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), sintigrafi gibi teşhis metodları kullanılabilir. Fakat çoğu zaman bu tümörler tespit edildiğinde rezeke edilemez, haldedirler. Bu da daha ayrıntılı, daha hassas tetkik araçlarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Malign karaciğer tümörlerinde en iyi tedavi şekli karaciğer rezeksiyonu olup bir kür şansı verir. Ne yazık ki hastaların yalnızca %10-20'si bu şansa sahip olup (2,3), kolorektal kanserlerin karaciğer metastazında karaciğer rezeksiyonu sonrası 5 yıllık yaşama şansı %25-40 arasındadır (4-7). Karaciğer tümörlerinde kanser rezeksiyonunu teknik olarak güçleştiren nedenlerden birisi ve esası hemorajinin

Geliş Tarihi: 01.09.1998

Yazışma Adresi: Dr.Fikret EZBERCİ
Dedezade Sokak Ergenekon İşhanı
Kat : 3 No : 10
46050, KAHRAMANMARAŞ

kontrolü ile ilgilidir. Diğeri ise kitlenin cerrahi olarak çıkarılamayacak pozisyonunda olmasıdır (8). Küratif cerrahi uygulanmadığı hallerde palyatif rezeksiyonların ya da kemoterapi, kemoembolizasyon gibi tedavi modellerinin uygulanmasının yaşam süresine faydası çok azdır.

Kolorektal karsinomalı hastalarda. %20 oranında senkron karaciğer metastazı, % 40 oranında da metakron karaciğer metastazı görülür (9-11). Bu metastazlardan sadece %5'i potansiyel olarak rezektablardır.

Tedavi edilmemiş kolorektal karsinomun karaciğer metastazı değişik yaşama oranları ile birlikte olmakla beraber sonunda ölüme neden olur. Muhtemelen metastazın kötü prognozlu olmasına karşın tek lobda tek metastazda prognoz daha iyidir.

Birçok kolon kanserli hastada karaciğer metastazının büyük damarlara çok yakın olması, bilobler olması, kötü karaciğer rezervi veya başka morbiditeyi arttırıcı sebepler olması nedeniyle karaciğer metastazının cerrahi rezeksiyonu uygulanamamaktadır (12,13). Hepatik rezeksiyon, metastaz sayısı 4'den az olursa ve 1 em'den daha geniş rezeksiyon sınırları uygulanabilirse endikedir. Hepatik rezeksiyonun uygulanmadığı hallerde uygulanan kemoterapinin yaşam süresine katkısı çok az olup, 3 aydır (14).

Her yıl kolorektal kanserli binlerce kişi karaciğer veya karaciğer dışı metastaz nedeniyle ölmektedir. Fakat esas ölüm nedeninin hangisine bağlı olduğu kesin değildir. Karaciğer metastazına yönelik bazı tedavi girişimleri ve hepatik arterden kemoterapötik infüzyonunun yaşam süresini iyileştirdiği bir gerçektir (15).

İlk kez Cooper tarafından karaciğerde 1963 yılında uygulanan kriyocerrahi (16) de, tümör dondurulur ve in situ bırakılarak reabsorpsiyonu sağlanır (13,17). Kriyocerrahi lokal bir tedavidir. Büyük damarlara yakın lezyonlar damara zarar vermeden tedavi edilebilmektedir. Damar içerisindeki kan akımı damarı korumaktadır (18). Kriyoablasyonun fokal olması nedeniyle klasik cerrahiye nazaran normal karaciğer dokusu daha fazla korunur (17). Bu özellikle multifokal primer karaciğer tümörlerinde önemlidir. Çünkü multi-

fokal tümör nedeniyle fonksiyonel karaciğer rezervleri çok azdır.

Kriyocerrahi ile ilgili son çalışmalar, cerrahi rezeksiyona eşdeğer sonuçlar bildirmektedir (13). 5 yıllık yaşama şansları hepatik rezeksiyon gibi %25-35'dir (19). Kriyocerrahide morbidite, hepatik rezeksiyon ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (8,13).

Kriyocerrahinin hücre öldürme mekanizmaları; intrasellüler buz oluşturması, ekstrasellüler buz oluşturması, solut-solvent çifti oluşturarak hücre dehidratasyonu ve rüptürü, küçük damarlarda obliterasyon ve hipoksi oluşturmaktır. Dokular soğuk ısıya maruz kaldıklarında, hücre içinde ve dışında buz kristalleri oluşur. Buz oluştuğunda, elektrolitler ve organik bileşenler dışarda tutulur. Ekstrasellüler alanda oluşan hiperosmolar çevre, hücreden su çeker. Bu, hücrede büzülme, harabiyet yapar, proteinler denatüre olur ve hücre fonksiyonları bozulur. Donma işlemi hücreler arası kanallar nedeniyle hücreden hücreye ilerler. Küçük buz kristalleri büyük kristallere dönüşür. Dondurma işlemi sonrası yapılan eritme işlemi de, daha çok doku hasarı yapar (20-22). Karaciğerde kriyocerrahi uygulanan bölgelerde mikrovasküler kan akımı azalmaktadır. Bu azalma en az 8 saat sürmektedir ve 24 saatte normale dönmektedir (23). Birden fazla donma-çözülme siklusu hücre ölümünü arttırır. Maksimum etki için, ısı -35°C'ye kadar hızlı düşürülür ve yavaşça ısıtılır. Eksi 40°C'ye kadar dondurma hepatositlerde, safra yollarında ve bağ dokusunda tam bir harabiyet yaparken, -10°C'lik ısı aralarda normal parankim bırakabilir (22). Rivoire ve ark. hayvan deneylerinde tümörün etrafındaki 5-10 mm'lik sağlam karaciğer dokusunda -15°C'lik soğukluğun tümörde yeterli harabiyeti yapabileceğini belirtmektedir. Bu harabiyet direkt soğuk ile ve tümör damarlarını harabiyet ile olmaktadır (12). Donma ile tümör ve normal hepatosit ölümü yaklaşık eşdeğerdendir (17).

Kriyocerrahinin İOUS ile kombine kullanımının oldukça yararlı olduğu görülmüştür. İOUS okkült tümör tespitinde intraoperatif bimanuel muayeneden daha değerli olup, tümör ablasyonu cerrahisinde iyi bir yardımcıdır (24).

Kriyocerrahide İOUS kullanımının avantajları; problemlerin tümör bölgesine güvenle yerleştirilmesi, probu tümörün ortasına yerleştirmeye yardımcı olur ve donma-çözülme işlemlerini izlemeye yardımcıdır (25). Birçok vakada, İOUS'de donmuş lezyon, postakustik gölgelenme yapan hiperekoik çerçeve şeklinde görülür. Çözülme işlemi sonrası, donmuş normal karaciğer kısmı hipoekoik gözükür iken, çözülme sonrası tedavi edilmiş tümöral kısım hala hiperekoik görülür (22).

Bu inceleme yazısında amaç, kriyocerrahinin yararlılığını değerlendirmek ve diğer tedavi modelleri ile karşılaştırmaktır. Karaciğer tümörlerinde kriyocerrahinin tek başına uygulanması veya diğer tedaviler ile kombine edilmesi, cerrahi tedaviye bir alternatif olabilir mi veya cerrahiye tamamlayıcı bir tedavi olabilir mi değerlendirmesini yapmaktır.

Kriyoablasyonda neoplastik dokuların in situ dondurulması söz konusudur. Eksi 196°C da sıvı soğutucu (nitrojen), izole edilmiş problemler içerisinde dolaşarak, prob ucunda sıfırın altında ısı oluşturur. Bu problemler yüksek rezolüsyonlu İOUS ile karaciğer parankimi içerisindeki tümör dokusu içerisine sokularak soğutma işlemi yapılır. Donma-çözülme siklusları, fizyokimyasal değişiklikler ile tümör hücrelerini öldürür, hatta küçük damarları oblitere ederek mikrosirkülasyonda yetersizlik yaparak hipoksik hücre ölümüne neden olur (26).

Tandan ve arkadaşları kriyocerrahi ile ilgili literatür taraması yapmışlardır (27). İnceledikleri 4 kriyocerrahi ile ilgili makaleleri karşılaştırdıklarında vardıkları sonuç; karaciğer kolorektal metastazlı hastalarda teknik olarak rezeke edilebilecek bir tümör ise, hasta cerrahiye tolere edebilecek ise cerrahi tedavi uygundur. Fakat hastalarda bilobler hastalık var ise, majör damarlara komşu ise veya komorbid bir hastalığı varsa kriyocerrahi daha uygundur.

Operasyon tekniği: Sotomayor ve ark. (22), Adam ve ark. (28), ile McKinon ve ark. (29) operasyon tekniği konusunda aşağıdaki metodu önermektedirler; Genelde subkostal insizyon ile karna girilmektedir. Karm içerisi başka metastaz var mı diye iyice explore edilmelidir. Şüpheli lenfadenopatilerden frozen için biyopsi almakta

yarar vardır. Karaciğer mobilizasyonunu takiben önce karaciğer, palpasyon ile değerlendirilir. Daha sonra İOUS ile rutin olarak metastaz veya tümöral kitle aranmalıdır. Kitlelerin tam yerleri belirlenerek bu kitlelere kriyocerrahi uygulanır. Kriyocerrahi uygulanan problemler üç lümenli olup, ucunda sıvı nitrojen dolaşır ve ucunda sıfırın altında ısı oluşur. Prob ultrason eşliğinde tümöral kitle içine sokularak, 2 donma-çözülme siklusu uygulanır. Tümörün büyüklüğüne göre 5 mm'lik veya 10 mm'lik problemler uygulanabilmektedir. Tek büyük tümöre aynı anda 2 prob uygulanabilir. Her tümöral kitleye tek tek uygulanmalıdır. Dondurma süresi İOUS'da hipoekoik bir alanın görünmesine "buztopu" bağlıdır. Bu, buztopu görünümü tümöral kitleyi 1 cm geçmelidir. İkinci donma periyodundan önceki çözülme periyodu, donma süresi kadar olmalıdır. Probu girdiği yerin hemostazı için spongel kullanılabilir veya sütür konabilir. Operasyon sırasında hasta iyi hidrate edilmelidir. Anestezi ekibi, hastanın vücut ısısını iyi takip etmelidir.

Postoperatif takipte tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma faktörleri 3 gün boyunca günlük takip edilmektedir. Postoperatif takipte birinci ay ve sonra dört ayda bir karaciğer fonksiyon testleri, tümör markerları, karaciğer US ve BT değerlendirmeleri yapılır. Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş tümöral lezyonlar başlangıçta orijinal ebadından daha büyük görünmekte, fakat zamanla küçülmekte ve kaybolmaktadır (22).

Tedavinin başarısı tümörün büyüklüğündeki değişim ile değerlendirilir (30):

1. Tam cevap; Kitle tamamen yok olmuştur.
2. Parsiyel cevap: Kitlede %50 azalma olmuştur.
3. Hastalık stabil: Kitlede %50 daha az azalma veya kitlede %25'den az büyüme olmuştur.
4. Hastalıkta ilerleme: Kitlede %25'den fazla büyüme olmuştur.

Takipte şüpheli bir lezyon var ise US eşliğinde biyopsi yapılabilir.

Kriyocerrahinin diğer bir kullanım alanı iyi marjin ile rezeke edilememiş tümörlerde rezeksiyon sınırlarında lokal rekürrensi önlemek amacıyla

kullanılabilir (28), Adam ve ark. tarafından kriyocerrahi sonrası hastaliksız dönem 24 ve 30 aylar için %28 - %11 olarak bildirilmiştir.

Kriyocerrahinin etkinliği tümör kitlesinin küçüklüğü ile paraleldir (8,28). Yaşam süresini etkileyen önemli bir nokta da kriyocerrahi sonrası rezidüel tümör olmamasıdır. Metastazın volümü karaciğer volümünün %50'sini geçmemelidir. Aksi halde kriyocerrahi ile oluşturulacak buztopu çevresinde daha fazla normal doku yok ederek morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Kriyocerrahi ile tedavi edilecek lezyonun büyüklüğü de maksimum 6 cm olmalıdır. Çünkü maksimum 8 cm'lik buztopu oluşturulabilmektedir (31). Çok yaygın karaciğer metastazında veya ekstrahepatik metastazda kriyocerrahi önerilmemektedir (28). Kriyocerrahi sonrası, komplikasyonu (abse, enfarktüs, hemoraji gibi) ekarte etmek için BT kullanılabilir (17).

Weaver ve ark. 24 aylık %62 yaşam süresi bildirmektedirler. Kriyocerrahi etkisi hem şiddetli hipotennik etkiden hem de donma-çözülme işlemlerinin dinamik etkisi ile olmaktadır (32).

Kolorektal metastaz için karaciğer rezeksiyonunda cerrahi sınır, metastaz sayısı ve cerrahi öncesi Karsinoembriyonik Antijen (CEA) seviyesi önemli prognostik faktörlerdendir (33). Potansiyel olarak küratif grup ile palyatif cerrahiye gidecek grupları karşılaştırdıklarında preoperatif tümör markerlerinin palyatif grupta 10 kez daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Kriyocerrahi ile tümör markerlerinde derin düşmeler görülmüştür (34).

Cryocerrahinin avantajları şu şekilde derlenebilir (8,35);

S Duyu sinirlerini harap etmesi nedeniyle ileri tümörlerde palyatif amaçlı kullanılabilir.

•**S** Lezyonda avasküler alan oluşturur böylece kanama riski azalır.

S Kanser hücrelerinde irreversibl nekroz yapar.

S Likid nitrojen ile dondurma diğer tümör hücrelerine karşı otoimmün reaksiyon sağlar.

S Gereksiz yere sağlam doku rezeksiyonunu önler.

•**S** Malign hücrelerin dağılımını engeller.

S Lezyon tekrarlandığında yeniden tedavi imkanı verir.

Korpan ve ark. rezektabl veya rezeke edilemeyen karaciğer tümörlerinde kriyocerrahi öncesi ve sonrası adjuvant kemoterapinin daha iyi cevaba ve daha iyi yaşam sürelerine katkısı olabileceği görüşündedirler (35).

Probun sadece uç kısmının etrafında buztopu oluşması, şaftında herhangi bir soğuk etki olmaması gerekir. Bu nedenle probun şaftı iyi izole edilmiş olmalıdır. Bu sayede daha az normal karaciğer dokusu harap olur. Portal sistemin klempe edilmesi karaciğerde kriyocerrahi ile oluşturulacak buztopunun çapını etkilemektedir. Klemp etmek ve klemp süresi, oluşacak buztopunun çapı ile doğru orantılıdır (36).

Rivoire ve ark., hayvanlarda 20 dakikalık dondurma işleminin çok iyi tolere edilebileceğini ve hipotermimin gelişmediğini göstermişlerdir. Çok geniş karaciğer dokusunda dahi morbiditeyi arttırmadan rahatça kriyocerrahinin uygulanabileceğini bildirmişlerdir (12).

Ravikumar ve ark. (13) cryocerrahi sonrası rezidüel tümör kalmayan vakalarda yaşama oranını %78 ve hastaliksız yaşama oranını da %39 olarak tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar karaciğer tümörleri için uygulanan diğer tedavi metodlarından daha iyidir. Kriyocerrahi sonrası lokal rekürrens, İOUS'nin iyi uygulanamaması veya kriyocerrahi marjini saptamada tecrübe yetersizliği sayılabilir (13).

Rubinsky ve ark.'nm deneysel olarak yaptıkları araştırmada donma sırasında buz oluşmakta ve bu vasküler sistem boyunca yayılmaktadır. Vasküler sistemde devam eden buz kristalleri oluşmaktadır. Soğuma oranları düşük olan yerlerde küçük damarlar genişlemekte ve hepatositler dehidrate olmaktadır. Donmayı takiben çözülme sonrası donmuş bölgelerde iskemik harabiyet görülür. Bunlar kriyocerrahi sırasında esas harabiyetin, vasküler sistemin harabiyetinden kaynaklandığını göstermektedir (26). Kriyocerrahi ile total nekroze olan tümöral kitle etrafına daha sonra inflamatuvar hücre göçü olmaktadır. 6-8 hafta sonra da sadece fibrotik skar kalmaktadır (37).

Sonuç olarak, karaciğer kriyoeerrahisi, karaciğer tümörleri için ümit verici, güvenli ve basit bir tedavi metodudur. Teknik hala gelişmekte olup, tekniğin daha da geliştirilmesi yönünde çalışmalar yapılmalıdır. Her vaka ayrı düşünülmeli ve kriyocerrahi uygulanacak kitleler için sayı, ebad ve lokalizasyon göz önüne alınarak karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

- Hughes KS, Simon R, Adson AM, Ilstrup DM, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 1988; 103:278-88.
- Steele G, Ravikumar TS, Benotti PN. New surgical treatments for recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1990; 65:727-30.
- Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspectives. *Ann Surg* 1989; 210:127-38.
- Adson MA. Resection of liver metastases-when is it worthwhile?. *World J Surg* 1987; 11:511-20.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal metastases. *World J Surg* 1995; 19:59-71.
- Foster JH, Lundy J. Liver metastases. *Curr Probl Surg* 1981; 23:3.
- Cady B, McDermott Wv. Major hepatic resection of colorectal metastases. *Ann Surg* 1985; 201:210-8.
- Zhou X, Tang Z, Yu Y, and Ma Z. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. *Cancer* 1988; 61:1889-92.
- Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. *Cancer* 1969; 23:198.
- Bozzetti F, Bignami P, Morabito A, et al. Pattern of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 1987; 205:264.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* 1987; 11:541.
- Rivoire ML, Voiglio EJ, Kaemmerlen P, Molina G, et al. Hepatic cryosurgery precision : Evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1996; 61:242-8.
- Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, et al. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of the liver tumors. *Arch Surg* 1991; 126:1520-24.
- Poon MA, O'connel MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil : evidence of significant improvement of survival and quality of live in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:1407-17.
- Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D, Chapman D, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69:327-34.
- Cooper IS. Cryogenic surgery. *N Eng J Med* 1963, 268:743-9.
- Kuszyk BS, Choti MA, Urban BA, Chambers TP, et al. Hepatic tumors treated by cryosurgery: Normal CT appearance. *AJR* 1996; 166:363-7.
- Gage A, Fazekas G, Riley E. Freezing entry to large blood vessels in dogs. *Surgery* 1967; 615:748-54.
- Wagner S, Adson MA, van Heerden JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1984, 199:502-7.
- Kane R. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery for tumor ablation. *Semin Intervent Radiol* 1993; 10:132-42.
- Orpwood RD. Biophysical and engineering aspects of cryosurgery. *Phys Med Biol* 1981; 26:555-75.
- Sotomayor R, Ravikumar TS. Cryosurgery in the treatment of hepatic tumors. *Cancer Control: JMCC* 1996; 3:414-20.
- Brown NJ, Bayjoo P, and Reed MWR. Effect of cryosurgery on liver blood flow. *B J Cancer* 1993; 68:10-2.
- Ravikumar TS, Buenaventura S, Salem RR, and D'Andrea B. Intraoperative ultrasonography of liver : Detection of occult liver tumors and treatment by cryosurgery. *Can Detec Prev* 1994; 18:131-8.
- Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins RL, et al. Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch Surg* 1987; 122:403-9.
- Rubinsky B, Lee CY, Bastacky and Onik G. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1990; 27:85-97.
- Tandan VR, Harmantas A, and Gallinger S. Long-term survival after hepatic cryosurgery versus surgical resection for metastatic colorectal carcinoma: A critical review of the literature. *CJS* 1997; 40:175-81.
- Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997; 225:39-50.
- McKinnon G, Temple WJ, Wiseman DA, Saliken JC. Cryosurgery for malignant tumors of the liver. *CJS* 1996; 39:401-6.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47:207-14.
- Weaver ML, Atkinson D, and Zemel R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. *Cancer* 1995, 76:210-4.
- Millikan KW, Staren ED, and Doolas A. Invasive therapy of metastases colorectal cancer to the liver. *Sur Clin North Am* 1997; 77:27-48.
- Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 1998; 227:566-71.

34. Bilchik AJ, Sarantou T, and Wardlaw JC. Cryosurgery causes a profound reduction in tumor markers in hepatoma and noncolorectal hepatic metastases. *Am Surg* 1997, 63:796-800.
35. Korpan NN. Hepatic cryosurgery for liver metastases. *Ann Surg* 1997, 225:193-201.
36. Dilley AV, Dy DY, VVarters A, Copeland S, Gillies AH. Laboratory and animal model evaluation of the cryotech LCS 2000 in hepatic cryotherapy. *Cryobiology* 1993; 30:74-85.
37. Onik G, Kane R, Steele G, McDermott W, et al. Monitoring hepatic cryosurgery with sonography. *AJR* 1986, 147:665-9.