

## KLİNİK ÇALIŞMALAR

# Karaciğerin Kolorektal Kökenli Metastazlarının Tedavisinde Kriyo-Cerrahi

### *Cryosurgery in the Treatment of Metastatic Colorectal Carcinoma of the Liver*

Dr.Edip AKPINAR, Dr.René ADAM,  
Dr.Marc JOHANN, Dr.Francis KUNSTLINGER, Dr.Henri BISMUTH

**ÖZET:** Karaciğerin kolorektal kökenli metastazlarında, tek küratif tedavi yöntemi rezeksiyondur. Ancak bu hastaların yalnızca %10-12'sinde rezeksiyon uygulanabilir. Merkezimizde, karaciğerinde rezektabl olmayan kolorektal kökenli metastazı olan 25 hastaya kriyo-cerrahi uygulandı. Komplikasyon kaydedilmedi. Lokal nüks oranı %44 idi. Kümülatif yaşam 12. ayda %77 ve 24. ayda %52 idi. Tedavi edilen tümörün çapı ( $p=0.06$ ) ve ameliyat sonrasında vücutta bırakılan -sonradan çıkarılabilir- sonuca değiştirmeyen- tedavi edilmemiş tümör kitlesi varlığı ( $p=0.03$ ) yaşam oranları ile ilişki gösteriyordu.

Kriyo-cerrahi, rezektabl olmayan karaciğer tümörlerinin tedavisi için emin ve kolay olup rezektabilite sınırlarını genişletmekte ise de, yüksek lokal nüks oranı bazı teknik değişikliklerin yapılmasını gerekli kılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kriyo-cerrahi, Karaciğer metastazı, Kolorektal kanser

**SUMMARY:** The single curative option for liver metastases from colorectal cancer is liver resection. However, only 10-12% of such patients are resectable. Twenty five patients with unresectable colorectal metastases treated by cryosurgery either as a single treatment (5 pts) or associated to liver resection (20 pts) were evaluated. The existence of resectable extrahepatic metastases (overall: 28%) was not an exclusion criterion. Systemic chemotherapy was used routinely pre and post operatively. Operative mortality (within 2 months) was 4% (1 patient) unrelated to cryosurgery. No complications were observed. Local recurrence was 44%. Cumulative survival at 12 months was 77% and at 24 months was 52%. Five patients are still disease free. Survival was related to the size of the treated tumor ( $p=0.06$ ) and the absence of residual disease after the cryosurgery either hepatic or extrahepatic ( $p=0.03$ ).

**YAZIŞMA ADRESİ:** Prof.Dr.Henri BISMUTH  
Hepato-Biliary and Liver Transplantation Center, Paul Brousse Hospital, 12, Av.P.V. Couturier 94804 Villejuif, Paris, FRANCE

Hepato-Biliyer Cerrahi Merkezi,  
Paul Brousse Hastanesi ve Güney Paris Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Villejuif,  
FRANSA

*Cryosurgery is a safe method and it can increase the number of patients who can come to surgery for their unresectable tumors, by helping the destruction of either ill located or bilobar tumors. However, technical improvements require to decrease local recurrences.*

**Key Words:** Cryosurgery, Liver metastasis, Colorectal cancer

Kolorektal kanserin primer odağının küratif ameliyatından sonra hastaların %50'sinde ilk 5 yılda primer odak dışında nüks gelişir. Bu hastaların %70'inde karaciğerde metastaz saptanır, müdahale edilmeyince de medyan yaşam süreleri ancak 4-12 aydır.<sup>1,3</sup> Son yıllarda, görüntüleme aygıtlarında, karaciğer cerrahisi tekniklerinde ve ameliyat sonrası yoğun bakım olanaklarındaki gelişmelere paralel olarak karaciğerin metastazlarına cerrahi müdahale eskiye göre daha kolaylıkla yapılabilmekte ve kolorektal kökenli metastazların rezeksiyonundan sonra %25-39'a kadar 5 yıllık yaşam kaydedilmektedir.<sup>2,7</sup>

Bununla beraber, kliniklere başvuran karaciğer metastazlı hastaların ancak %10-12'si rezektabilite özelliği taşımakta, geri kalanında ise, tümör, ya bilobar dağılımı ya büyük vasküler yapılarla yakın yerleşimi ya da aşırı büyük boyutu nedeniyle küratif olarak (yani çevresinde 1 cm.'lik bir sağlam parankim kısmı ile beraber) rezekt edilememektedir.<sup>2,3</sup> Bundan dolayı, rezektabl olmayan hasta kitlesi için çeşitli tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.<sup>8,9</sup>

Kriyo-cerrahi, tümörün -196°C'ye kadar hızla soğutulup tekrar çözülmesine dayanan bir işlemdir.<sup>10</sup> Karaciğer tümörü olup da bu yöntemle tedavi edilen hasta serileri son yıllarda yayınlanmıştır.<sup>11,12,13,14,15,16</sup>

Bu yazıda Paul Brousse hastanesinde, karaciğerinde kolorektal kökenli metastazı olup da, rezeksiyonla beraber kriyo-cerrahi de kullanılıp tedavi edilen hastaların analizi sunulacaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 1993-Şubat 1996 arasında, merkezimizde, karaciğerinde ister primer isterse metastatik tümörü olup da kriyo-cerrahi ile tedavi edilen 63 hastadan 40 tanesinde kolorektal kökenli metastazlar vardı. Bu hastaların 15'inde kriyo işlemi doğrudan tümöre değil rezeksiyondan sonra rezeksiyon sinirinin emniyeti için geri kalan sağlam doku yüzeyine yapıldı. Geri kalan ve doğrudan tümör kitlesini hedef alan kriyo-cerrahi ile tedavi edilen 25 kolorektal metastazlı hasta ise bu yazının konusunu oluşturmaktadırlar.

Kriyo-cerrahi işlemine tabi tutulacak hastalar şu ölçütlere göre seçildi:

1. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi (USG) ile ve artmış karsinoembriyojenik antijen (CEA), CA19-9 seviyeleri veya bunlar yetmediği zaman ince iğne biopsisi ile karaciğerde metastaz varlığının ortaya konulmuş olması.
2. Çıkarılabilecek metastazlar yanında, büyük, kötü yerleşimli ve/veya multipl bilobar dağılımlı olması nedeniyle teknik olarak çıkarılamayacak metastazların olması. (Ekstrahepatik metastazı olup da bu metastazı rezektabl olanlar çalışma dışı tutulmadılar).

Ameliyat öncesinde, karaciğer dışı tümör varlığı karın ve göğüs BT'leriyle ve kemik sintigrafileri ile araştırıldı. Primer nüks tesbiti için kolonoskopi yapıldı. Karaciğer fonksiyon testleri ve CEA ile CA19-9 bakıldı.

Ameliyat, zaman zaman sol tarafa da uzatılan sağ subkostal kesi ile yapıldı. Karaciğer dışı tümör varlığı araştırıldı, lenfadenomegali varlığında frozen kesit ile aynı anda patolojik inceleme yapıldı. Karaciğer, bağlarından serbestleştirildikten sonra palpasyonla ve peroperatif USG ile taranarak, tümörün dağılımı haritalanıp damarsal yapılara göre rezektabilite olanakları araştırıldı. Diafragma infiltrasyonu, pedikülde lenf metastazı veya diğer rezeke edilebilir lokorejyonel yayılım varlığında rezeksiyon genişletildi ve pedikül lenf disseksiyonu da yapıldı. Tümör-sağlam doku arası mesafe 10 mm olarak tutuldu.

Kriyo-cerrahi işlemi rezeke edilemeyen nodüller yapıldı. Bu amaçla, karaciğer için özel olarak yapılmış, içinde azot dioksit dolaştırılan üç ince borunun bileşiminden meydana gelen kapalı sistem kriyoproblarıyla, LCS2000 aleti (Spemby Medical Hampshire, England-Candela Corporation, Wayland USA) kullanıldı. Nodül çapına göre değişmek üzere 5 mm veya 10 mm çaplı proplar ile USG yardımıyla tümöre girildi ve uzunluğu nodülün büyüklüğüne göre veya nodülün büyük bir damara yakınlık derecesine göre değişmek üzere ikişer kürden oluşan dondurma ve tekrar çözme işlemleri yapıldı. Büyük nodüller için iki prob aynı anda kullanıldı. Dondurma işlemi peroperatif USG ile takip edildi. Oluşturulan "buz topu", nodülün ilk çapını 10 mm geçtiğinde dondurma işlemi durduruldu. Çözme işlemi tamamlanmadan ikinci dondurma işlemine geçilmedi. Probon karaciğer parankimine sokulduğu yerin hemostazı işlem bittikten sonra spongel ve dikiş ile sağlandı.

Hastalar yoğun bakımda 24 saat takip edildiler. Kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve pıhtılaşma faktörleri ilk 3 gün hergün, daha sonra her 48 saatte bir takip edildi. Hastalar evlerine yollandıktan sonra birinci ay sonunda ve daha sonra her 4 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri, BT, USG ve kan marker seviyeleri ile takip edildiler. Tüm radyolojik incelemeler bir karaciğer-safra yolları uzmanı radyolog tarafından yapıldı. Takip sırasında herhangi bir lezyonda şüpheli bir gelişme olduğunda USG kontrolü altında ince iğne biopsisi alınarak patolojik inceleme yapıldı.

Yaşam oranları analizi Kaplan-Meier yöntemine göre, altgruplar arası karşılaştırmalar ise Log-Rank testi ile yapıldı.

## SONUÇLAR

Hastaların özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Karaciğer metastazı 22'sinde senkron, 3'ünde metakron idi. Bütün hastalar hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası 5-Fluorourasil, Folinik asit ve/veya Oksaloplatin'den oluşan sistemik kemoterapi veya krono-kemoterapi<sup>17,18</sup> aldılar.

TABLO 1: Hastaların genel özellikleri

Ortalama Yaş		58.0 (38-71)	
Erkek/kadın		15/10	
Nodül sayısı	1-3 nodül	: 10	(40%)
	>3 nodül	: 15	(60%)
Tümör çapı	≤30 mm	: 12	(48%)
	>30 mm	: 13	(52%)
Ekstrahepatik yayılım		7	(28%)
Kriyo-cerrahi uygulanan nodüller	1 nodül	: 17	(68%)
	2 nodül	: 3	(12%)
	3 nodül	: 3	(12%)
	>3 nodül	: 2	(8%)
Kriyo-cerrahi uygulanan nodül çapı	≤30 mm	: 16	(64%)
	>30 mm	: 9	(36%)

Kriyo-cerrahinin uygulanmasında hiçbir güçlükle karşılaşılma. Kriyo işlemi ana safrayollarında sekellere yolaçabileceğinden<sup>19</sup>, tek bir hastada, ana safra yoluna bitişik olması nedeniyle 4 mm'lik bir nodüle kriyo işlemi yapılamadı (bu nodül daha sonra yapılan intraarteryel kemoterapi ile tamamen kayboldu).

Operatif mortalite (ilk 60 gün) bir hastada (%4) 3. günde gözlemlendi ve miyokard infarktüsüne bağlı idi. Kısa veya uzun vadede herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Ameliyat sırasında anlamlı düzeyde bir vücut ısısı düşmesi saptanmadı, minimum sıcaklık ortalama 36°C (34.1°C-37°C arasında) idi. Ameliyattan sonra geçici bir transaminaz artışı ve trombosit sayısı ile protrombin zamanı düşüşü saptandı. Bütün bu değerler 5 günde normale döndüler.

Beş hastaya kriyo işlemi tek başına yapıldı. Bunlardan bir hastada çok yaygın bir tümör kitlesi vardı ve tüm kitle kriyo ile tahrip edilemedi. Diğer bir hastada, karaciğerindeki kitle tahrip edilmesine rağmen yaygın ekstrahepatik metastaz varlığı nedeniyle kaybedildi. Birisinde akciğer metastazı da olan diğer iki tanesine ise kriyo işleminden 5 ve 8 ay sonra rezeksiyon yapıldı. Geri kalan bir hastada akciğer metastazı çıkarılırken karaciğerdeki nodüle transdiafragmatik kriyo işlemi yapıldı.

Diğer 20 hastaya kriyo işlemi rezeksiyona ek olarak yapıldı. Dört hastada ekstrahepatik metastaz vardı (sonradan rezeke edilen 2 akciğer, aynı anda rezeke edilen 1 periton ve 1 ileum metastazı). Karaciğer rezeksiyonu 1-6 nodül için yapıldı (ortalama 2.6) ve ortalama nodül çapı 36.5 mm (10-60) idi. Kriyo-cerrahi 1-4 nodül için yapıldı (ortalama 1.5) ve ortalama nodül çapı 22.6 mm (4-50) idi. Takip sırasında 2 hastaya lokal nüks nedeniyle 10 ve 12 ay sonra tekrar rezeksiyon yapıldı. Kriyo sahası dışında nüks gelişen 6 hastadan 2'sine 8 ile 17 ay sonra tekrar rezeksiyon yapıldı, geri kalan 4'üne ise ikisine ameliyatla, ikisine interkostal arter yolu ile olmak üzere hepatik artere kateter takılıp kemoterapi başlandı. Onbeş ay sonra akciğer nüksü çıkan bir hastaya akciğer rezeksiyonu yapıldı, karaciğer pedikülünde lenf ganglionu metastazı çıkan bir hastaya ise pedikül ve çölyak lenf diseksiyonu yapıldı.

İlk teşhis sırasında 25 hastanın 20'sinde (%80) CEA düzeyi normalden yüksekti. Kemoterapi sonrası 11 hastanın (%44) yüksek kaldı. Üç hasta marker açısından değerlendirilebilir verilere sahip değildiler. Geri kalan değerlendirilebilir 8 hastanın 6'sında (%75) CEA düzeyinde düşüş gözlemlendi, daha sonra nüks anına paralel olarak tekrar yükselmeler saptandı.

İlk aylarda yapılan BT ve USG'lerde genellikle tümör çapında bir artma saptandı. Lezyonun görünümü bir sekel görünümünde idi (hiperekojen bir odak çevresinde hipoekojen bir kuşak tarzında). Daha sonra, lezyonlar ya sebat ediyor veya küçülüyor veya bazı hastalarda kayboluyorlardı. Tümör çapı açısından yirmioç hasta değerlendirildi.

rilebilir özellikteydi; 6 hastada (%26) kriyo-cerrahi ile tedavi edilen nodüller tamamen kayboldu, 2 hastada (%9) tümör çapında küçülme ve 10 hastada (%43) tümör çapında bir istikrar gözlemlendi. Beş hastada (%22) ise tümör çapında büyüme vardı.

Onbir hastada kriyo-cerrahi uygulanan nodüllerde tümör aktivitesi saptandı, bunlardan 7 tanesi histopatolojik olarak teşhis edildi, 4 tanesi ise radyolojik olarak artan çap ve artan CEA düzeyi ile teşhis edildi. Nüks oranı toplam olarak %44 idi.

Dokuz hastada kriyo-cerrahi ile tedavi edilen nodüllerin histopatolojik incelemesi yapılabildi. Lokal nüks belirtileri veren 5 hastanın ve lokal nüks belirti vermeden tesadüfen saptanan 2 hastanın nodüllerinde fibroz ile beraber bir miktar canlı tümör hücresi bulundu, geri kalan ikisinde ise tümör hücresi yoktu. Histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 2'de sunuldu.

Ortalama 16 aylık (2.2-28.4) takip süresi içerisinde 10 (%40) hasta öldü. Oniki aylık kümülatif yaşam oranı %77, 24 aylık yaşam oranı ise %52 idi. Onaltıncı ayda henüz medyan yaşam süresine erişilmemişti. Halen, 5 hasta (%20) hiçbir tümör belirtisi olmadan yaşamaktadır. Yaşam oranı, ister hepatik isterse ekstrahepa-

tik olsun, vücuttaki tüm tümör kitlesi senkron olarak çıkarıldığı durumlarda, daha sonra çıkarılsa bile ameliyat sonrasında vücutta tümör kitlesi bırakıldığı durumlara göre anlamlı olarak artıyordu (2. yılda; %64'e karşı %21; p=0.03) (Şekil 1). Kriyo işlemi ile tedavi edilen tümörün çapı 30 mm'den küçük olanlarda, yaşam oranı, tümör çapı 30 mm'den büyük olanlara göre daha yüksek olma eğilimi gösteriyordu (2. yılda; %64'e karşı %33, p=0.06) (Şekil 2).

## TARTIŞMA

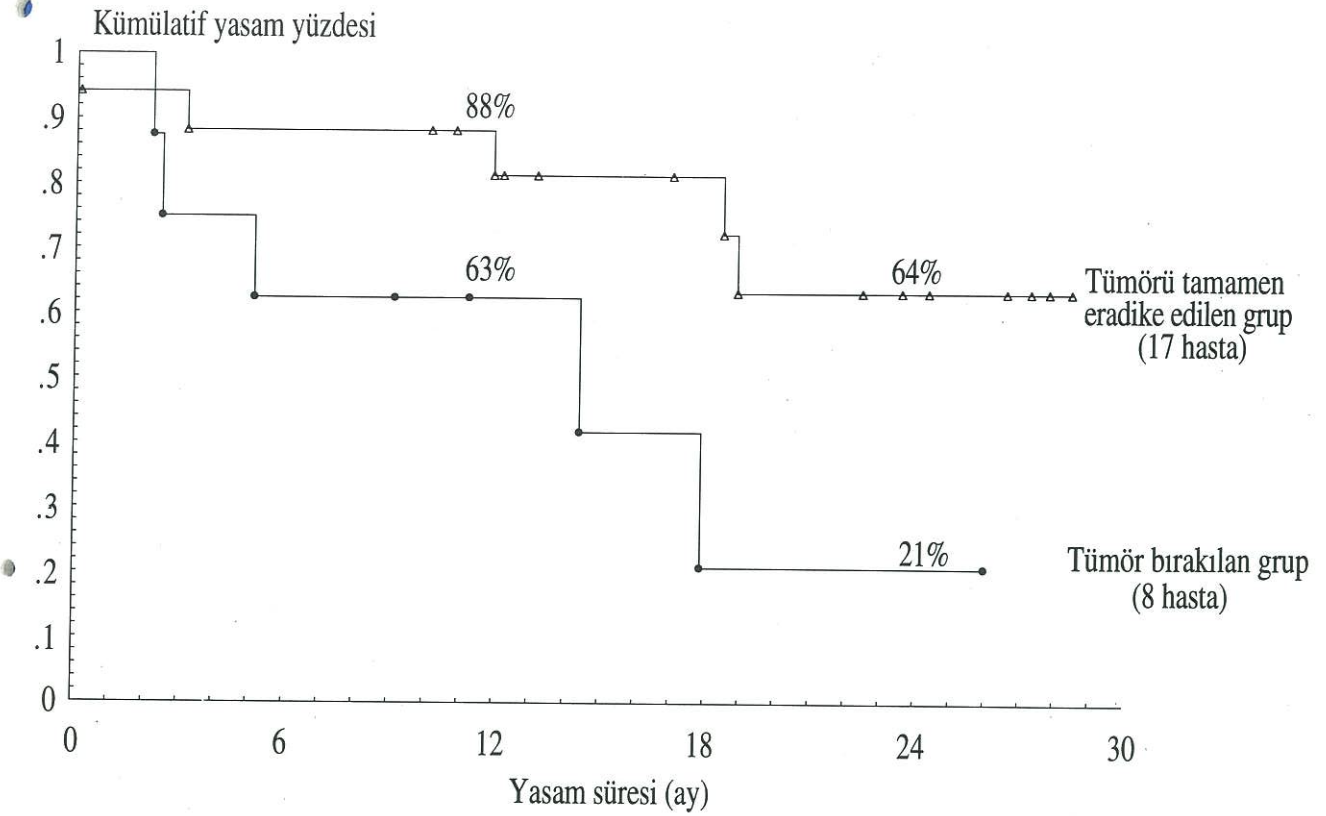
Rezektabl olmayan karaciğer tümörlü hastalara bir tedavi seçeneği olarak geliştirilen ve in situ tümör tahribi prensibine dayanan yöntemlerden son yıllarda karaciğer cerrahisi alanına gireni kriyo-cerrahidir.<sup>8,9,10</sup>

İster normal, isterse tümöral olsun, hızla dondurulup çözülen dokularda hücre ölümüne yol açan bazı kalıcı değişiklikler olur: 1. Hızlı donmaya bağlı olarak hücre içinde ve dışında düzensiz kristalleşmeler olur ve hücreler zedelenir. Dondurma işlemi, yeterince hızlı olmadığı takdirde ve en azından -50 C'ye varılmazsa, hücre ölümü yeterince başarılamaz. 2. Çözülme sırasında maddelerin farklı çözülme katsayılarına sahip olmaları nedeniyle hücre içi ve dışı sıvı

TABLO 2: Histopatolojik inceleme yapılabilen hastalar

Hasta No	Çap* (mm)	Nodül Sayısı	Marker Değişimi	Çap Değişimi	Nüks Süre(ay)	Doku Örneği	Fibroz Nekroz	Tümör Hücresi
1	35	3	↑	↑	6	biopsi	-	++
2	60	1	→	→	5	biopsi	+++	nadir
3	100	2	↓	→	7	hepatekt	++	+
4	50	2	→	→	4	hepatekt	+	+
5	50	4	→	→	5	biopsi	+	++
6	10	1	→	→	12	rehepatekt	-	+
7	35	1	→	→	10	rehepatekt	++	++
8	15	1	↓	↓	-	biopsi	+	-
9	20	1	-	-	-	nekropsi	+	-

\* Kriyo-cerrahi ile tedavi edilen nodüller



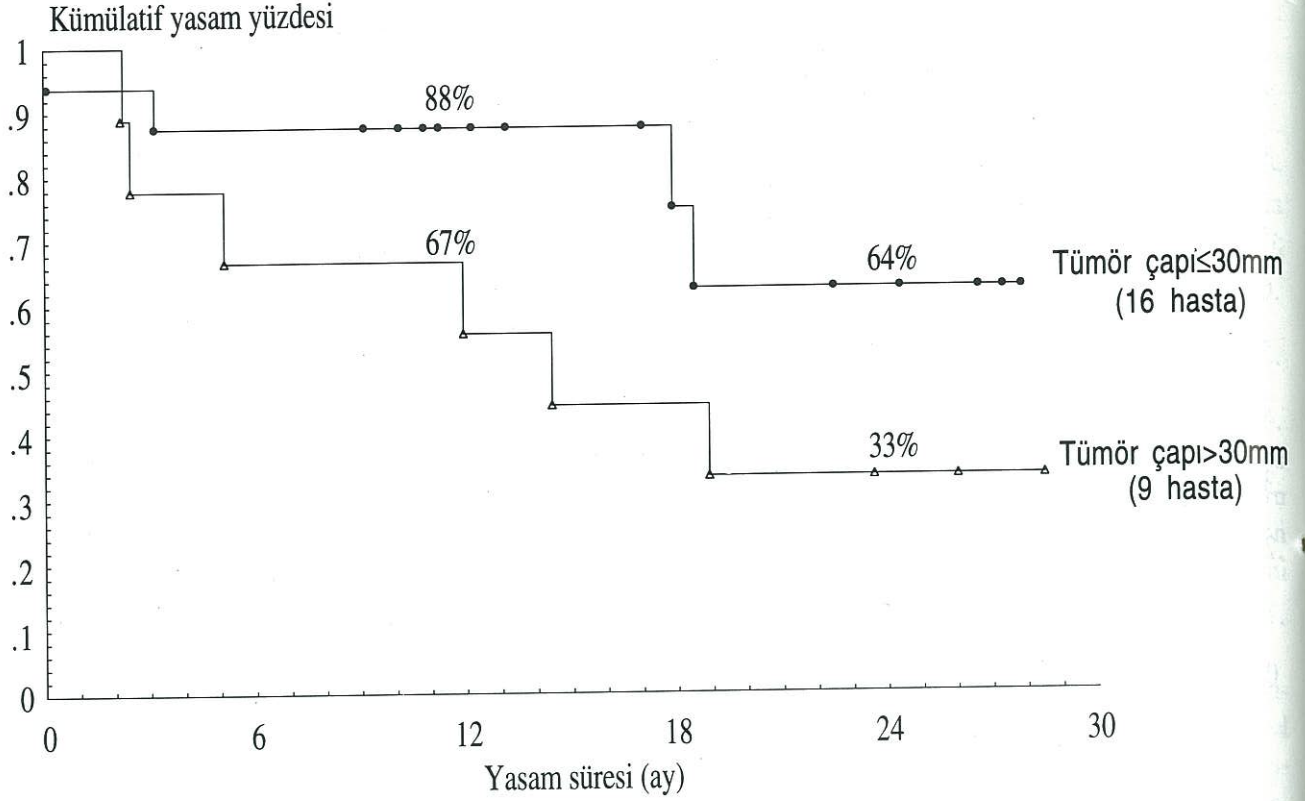
ŞEKİL 1: Kriyo-cerrahi işleminden sonra geride bırakılan tümör kitlesi varlığına göre (hepatik veya ekstrahepatik) ayrılan alt gruplarda yaşam oranları eğrileri (Log rank,  $p=0.03$ )

ortamını yaşanmaz hale getiren bir lokal sıvı-tuz dengesizliği oluşur. Bu dengesizlik hücre öldürülmesinde oldukça etkilidir, o yüzden kriyo-cerrahi yapılırken bu devre uzun tutulmaya çalışılır. 3. Yukarıdaki her iki devre sırasında oluşan değişiklikler ve aynı anda aktive olan yerel savunma mekanizmaları dolayısıyla dokuyu besleyen yakın çevre damarlarda trombozlar oluşur, bu ise daha geç devrede oluşan ölümden sorumludur.<sup>10,19,20,21,22</sup>

Kriyo işleminin, büyük damarların, yani V.cava'nın veya V.porta'nın bitişiğinde uygulanmasının damar duvarını zedelediği fakat safra yollarını zedelediği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Bunun yanında, USG ile karaciğerdeki kriyo işleminin kolaylıkla takip edilebildiği, donan dokunun hiperekojen, donup çözülen sağlam dokunun ise hipoekojen özellik gösterdiği, böylece tahrip edilecek tümörle çevresindeki bir miktar sağlam dokunun rahatlıkla takip edilebildiği saptandı.<sup>23,24</sup> Bu iki temel bulgu kriyo-cerrahinin karaciğer cerrahisi alanına sokulmasında en önemli adımlardır.

Henüz deneyimler sınırlı da olsa, ilk hasta serileri, kriyo-cerrahinin güvenli ve etkili bir tümör tedavi edici yöntem olduğunu göstermiştir. Hatta bazı yazarlarca<sup>25,26</sup> kriyo-cerrahinin rezeksiyona eşdeğer olduğu ileri sürülmüştür.

Öbür yazarlarca bildirildiği gibi, bizim sonuçlara göre de kriyo-cerrahi güvenli bir yöntemdir ve uygulanması bir zorluk göstermemektedir. Fakat, bu tedavinin geniş bir hasta kitlesine uygulanabilirliği en azından şu anki deneyim ile pek mümkün görünmemektedir. Kriyo-cerrahiye başladıktan sonra, servisimize karaciğerinde kolorektal metastazı olan 273 hasta kabul edilmiş, bunların 102'sine rezeksiyon uygulanmış (%37) ve 153 tanesinin rezektabl olmadığı kabul edilmiştir (%63). Bunlardan 25 (%16) tanesine kriyo-cerrahi uygulanmıştır. Yani, bir karaciğer cerrahisi merkezine seçilerek gelen ve rezektabl olmayan kolorektal metastazı olan hastaların ancak %16'sına kriyo-cerrahi yardımı ile kemoterapiden başka bir ek tedavi seçeneği sunulabilmiştir.



ŞEKİL 2: Kriyo-cerrahi uygulanan tümörlerin çapına göre ayrılan alt gruplarda yaşam oranları eğrileri (Log rank,  $p=0.06$ ).

Diğer gruplar, karaciğer dışı metastaz varlığını kontrendikasyon olarak belirtmişlerse de bizim seride rezektabl karaciğer dışı metastazlar (%28) bir kontrendikasyon olarak kabul edilmedi. Muhtemelen bu nedenle, bizim sonuçlar diğer serilere göre biraz daha kötümser bir tablo çizmektedir. Bu tablo, merkezimizde bu grup hastalara uyguladığımız çok yönlü yaklaşımı yansıtmaktadır; kriyo-cerrahi, bu çok yönlü yaklaşımın sadece bir yönünü oluşturmaktadır.

Literatürde, lokal nüksden pek sözedilmemekte, bulabildiğimiz iki serinin birinde %9<sup>11</sup>, diğerinde %22'lik<sup>12</sup> bir lokal nüks oranından sözedilmektedir. Serimizde bu oranın niçin yüksek (%44) olduğuna dair net bir teknik açıklama yapmak olası gözüküyor. Hasta seçim kriterlerimizi daha geniş tutarak karaciğer dışı tümörü olan hastaları da bu programa dahil etmemiz bir neden olabilir. Diğer yandan, diğer serilerde pek sözü edilmeyen bu lokal nükslerin aslında rutin biopsi yapılmadığı için gözden kaçtığı da düşünülebilir. Eğer bu doğru ise kriyo-cerrahi

problarının yapılarının ciddi çalışmalarla daha etkili hale getirilmesi ve ayrıntılı deneysel çalışmalarla daha etkili bir kriyo-cerrahi protokolünün geliştirilmesi gerekmektedir. Bizim yaşam analizi oranlarının diğer belli başlı serilerden çok farklı olmaması da lokal nüks sorunu üzerinde fazla durulmadığı kanısını bizde uyandırmaktadır.

Gözlediğimiz yüksek lokal nüks oranlarına dayanarak, bizim seriye göre kriyo-cerrahi sonuçlarının rezeksiyona eşdeğer olduğunu söylemek olanaksız, bununla beraber, lokal nüks çıkmayan hasta altgruplarımızın sonuçlarına bakarak, teknikte lokal tümör tahribini daha etkili hale getirebilecek değişikliklerin gerçekleştirilmesi ile rezeksiyona eşdeğer sonuçlar elde edilebileceğini öngörebiliriz.

Rezeke edilemeyen büyük tümörlerde kriyo-cerrahi uygulanıp belli bir küçülme sağladıktan sonra bu tümörü rezeke etmek nadir de olsa kriyo-cerrahinin sunduğu diğer olanaklardandır.

Biz, bu serimizde iki hastada bunu uyguladık. Literatürde tek başına kriyo-cerrahi ile intraarteriyel kemoterapi gibi kombine tedaviler bildiriliyorsa da<sup>14</sup> bir kriyo-cerrahiye şu an için daha çok rezeksiyona yardımcı olabilecek bir yöntem olarak görüyoruz. Gelişen teknoloji ile bu tedavinin perkütan veya laparoskopik yolla uygulamalarının yaygınlaşabileceğine ve bunun da karaciğer cerrahisine yeni bir boyut getireceğine inanıyoruz.

Özet olarak diyebiliriz ki, şu an için kriyo-cerrahi, rezektabl olmayan kolorektal kökenli karaciğer metastazı olan hastaların bir kısmını rezektabl alana çekip, onlara da küratif bir tedavi yöntemi seçeneği sunabilme potansiyeli olan, gelecek vaad eden, emin ve kolay bir tedavi yöntemidir. Etkinliğini arttırmak için teknik düzeltmeler ve deneysel çalışmalar gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1983, 199:306-316.
- Steele G, Ravikumar TS, Benotti PN: New surgical treatments for recurrent colorectal cancer. *Cancer* 1990, 65:723-730.
- Strangl R, Attendorf-Hoffmann A, Charnley RM, Scheele J: Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994, 343:1405-1410.
- Adson MA: Resection of Liver Metastases-When is it worthwhile? *World J Surg* 1987, 11:511-520.
- Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, ve ark: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery* 1988, 103:278-288.
- Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, ve ark: Surgical resection hepatic metastases. Multicentric retrospective study by the French Association of Surgery: Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer. Springer Verlag, Paris, France 1992, 129-146.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann, Paul M: Resection of colorectal metastases. *World J Surg* 1995, 19:59-71.
- Bengmark S: Palliative treatment of hepatic tumours. *Br J Surg* 1989, 76:771-773.
- Masters A, Steger AC, Bown SG: Role of interstitial therapy in the treatment of liver cancer. *Br J Surg* 1991, 78:518-523.
- Gage AA: Cryosurgery in the treatment of cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1992, 174:73-92.
- Ravikumar TS, Kane R, Cady B, Jenkins R, Clouse M, Steele G: A 5 year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991, 126:1520-1524.
- Onik G, Rubinsky B, Zemel R, Weaver L, Diamond D, Cobb C, Porterfield B: Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of colorectal metastatic colon carcinoma. Preliminary results. *Cancer* 1991, 67:901-907.
- Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Ma ZC: Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases. *Cancer* 1988, 61:1889-1892.
- Pereketes AP, Caplehorn JRM, King J, Morris DL: Effect of hepatic arterial chemotherapy on survival of patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma treated with cryotherapy. *World J Surg* 1995, 19:768-761.
- Weaver ML, Atkinson D, Zemel R: Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. 1995, *Cancer* 76:210-214.
- Shafir M, Shapiro R, Sung M, Warner R, Sicular A, Klipfel A: Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996, 171:27-31.
- Lévi F, Misset JL, Brienza Z, ve ark: A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-Fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. *Cancer* 1992, 69:893-900.
- Adan R, Lévi F, Navarro F, Bismuth H: Combined treatment of irresectable liver metastases of colorectal cancer by chemonotherapy and subsequent hepatic resection. *Br J Surg* 1992, 79, Suppl:S79.
- Gage AA, Fazekas G, Riley EE: Freezing injury to large blood vessels in dogs. *Surgery* 1967, 61:748-754.
- Ravikumar TS, Steele G, Kane R, King V: Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. *Cancer Res* 1991, 51:6323-6327.
- Cooper IS: Cryogenic surgery: A new method of destruction of extirpation of benign or malignant tissues. *New Eng J Med* 1963, 268:743-749.
- Jacobs G, Li AKC, Hobbs KEF: A comparison of cryodestruction with excision or infarction of implanted tumor in rat liver. *Cryobiology* 1984, 21:148-156.
- Onik G, Gilbert J, Hoddick W, Filly R, Callen P, Rubinsky B, Farrel L: Sonographic monitoring of hepatic cryosurgery in an experimental animal model *AJR* 1985, 144:1043-1047.
- Onik G, Kane R, Steele G: Monitoring hepatic cyrosurgery with sonography *AJR* 1986, 147:665-669.
- Cady B, Stone MD, McDermott WV, Jenkins RL, Bothe A, Lovin PT, Lovett EJ, Steele G: Technical and biological factors in disease free survival after hepatic resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 1992, 127:561-569.
- Steele G: Cryoablation in hepatic surgery. *Semin Liver Dis* 1994, 14:120-125.