

Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Kriyo-Cerrahi

Cryosurgery in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

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

ÖZET: Hepatosellüler karsinomda (HK) rezeksiyon, çoğunlukla sirotik olan karaciğerin sinirli işlev durumu ve/veya tümörün kötü yerleşimli olması nedeniyle olguların ancak %10-15'inde yapılabilmektedir. Rezektabl olmayan HK'li olan hastalara kriyo-cerrahi bir tedavi yöntemi olarak sunulabilmektedir.

Kliniğimizde 16 HK'li hastada kriyo-cerrahi kullanıldı. Tüm hastalarda Alfafetoprotein (AFP) düşüşü ve tümör kitlesinde tam kontrol sağlandı. Ortalama 21 aylık (3-29) takip süresi içerisinde 4 olguda nüks saptandı ve bunlardan 3'ü öldü. Kümülatif yaşam oranı, 12. ayda %86, 24. ayda %78 olarak saptandı.

Sonuçlarımız, kriyo-cerrahinin rezektabl olmayan HK'li olan hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olmaya aday olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kriyo-cerrahi, Hepatosellüler karsinom

SUMMARY: Because of the ill location of tumor nodules and/or the limited function of the liver in cirrhotics, only 10-15% of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) are amenable to resection. Some new modalities such as cryosurgery may offer new treatment alternatives to patients with unresectable HCC.

Cryosurgery was used in the treatment of 16 patients. Five patients were treated by cryo-alone, 6 patients were cryotreated combined to resection and 5 patients were cryotreated by targeting the resection margin after the resection as an adjunct. AFP decrease was noted in all patients with previously high AFP levels and tumor mass control was achieved in all patients. In 21 months (3-29) of mean follow up period 4 patients recurred and 3 of these died. The cumulative survival at 12th and 24th month were 86% and 78% respectively.

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Edip AKPINAR

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 provides an effective tumor control and long survival in patients with unresectable HCC and widens the resectability criteria.

Key Words: Cryosurgery, Hepatocellular carcinoma

Hepatosellüler karsinom (HK), dünyada özellikle Hepatit B ve C'nin endemik olduğu bölgelerde kendini bir halk sağlığı problemi olarak gösteren, sıklık ve prevalans olarak, yüksekte alçağa doğru sırasıyla Orta-Güney Afrika, Uzak Doğu Asya, diğer Asya ülkeleri, Akdeniz ülkeleri ve en az olarak gelişmiş batı ülkelerinde kendini ortaya koyan bir kanserdir.^{1,2,3,4,7} Orta-Güney Afrika ülkelerinde ve Uzak Doğu'nun geri kalmış bölgelerinde görülen şekilleri hariç, HK, genellikle %70-80 olguda sirotik karaciğer üzerinde gelişir.^{1,2,3,4,5,6,7}

HK'li hastalara kür şansı verebildiği ortaya konmuş tek tedavi yöntemi karaciğer rezeksiyonudur, ayrıca iyi seçilmiş hastalarda karaciğer naklidir.^{2,5,6,7,8,9} Ama ne yazık ki, siroz dolayısıyla HK'li hastalarda büyük hacimli karaciğer rezeksiyonu yapma olanağı çok sınırlıdır.^{6,7,9} Son on yıllarda, sirotik hastaların düzenli ultrasonografi ve alfafetoprotein (AFP) seviyeleri tayini ile takip edilmeleri sonucu, gittikçe daha fazla sayıda hastada HK erken yakalanabilmekte ve böylece sirotik hastaların kaldırabileceği küçük hacimli rezeksiyonlarla tedavi şansı artırılabilenmekte-

dir.^{5,7,9} Bununla beraber, HK için kitle taramaları yapılan Uzak Doğu'da bile rezeksiyon yapılabilen HK'lı hasta oranı hala %10-15'den yukarı çıkamamaktadır.^{2,5,6,9}

Tek tedavi yöntemi olan hepatektominin uygulanabilirliği az olunca ve rezektabl olmayan HK'lı hastaların median yaşam süreleri ancak 1.5-12 ay arasında olunca^{2,4,5}, özellikle Uzak-Doğu'da, non-rezektabl hastalarda yaşamı uzatabilecek ve yaşam kalitesini artırabilecek birçok başka tedavi yöntemi denenmekte ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan başlıcaları, femoral yoldan girilerek hepatik arter yolu ile yapılan kemoembolizasyon (AKEM), tümör içine tümör öldürücü maddeler enjekte edilmesi (alkol, asetik asit) ve çeşitli fizik yöntemlerle tümörün in situ olarak tahrip edilip rezorpsiyona terk edilmesi (mikrodalga, termoterapi, kriyo-cerrahi).^{7,10,11,14,20}

Bu yazıda Paul Brousse Hastanesi, Karaciğer Cerrahisi ve Nakli Merkezi'nde HK tedavisinde kriyo-cerrahi kullanımının sonuçları sunulacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

HK tanısı, bilgisayarlı tomografi (BT), lipiodol'lü BT, manyetik rezonans tomografi (MR) veya ultrasonografi (USG) yardımı ile karaciğerde kitle saptanması, artmış serum AFP seviyeleri ve/veya ince iğne biopsisiyle konuldu.

Siroz ağırlık derecesi, Child-Pugh skalasının Paul Brousse Hastanesi'nce modifiye edilmiş şekline (Child PB) göre hesaplanıp hastalar A, B, C olarak sınıflandı.¹² Ayrıca, ek olarak rezeksiyona hazırlanan tüm hastalarda rezeksiyon maksimum hacmini tahmin etmek amacı ile indocyanin yeşili (ICY) klerensi ölçümleri yapıldı.

Kliniğimizde HK'lı hastalara multimodal tedavi yöntemleri uygulandığından, uygulanacak tedavi tipine, hastanın karaciğer fonksiyon durumu ile tümör dağılımı ve nodül çapı özellikleri beraber değerlendirildikten sonra karar verilmektedir; dolayısıyla, bir tedavi uygulanırken bu parametreler değiştiğinde, gerekirse, yapılan tedavi

değiştirilmektedir. Genellikle bir kural olarak, son 12 yıldır kliniğimizde uygulanan protokol gereğince, HK'lı hastaların hepsine, eğer bir kontraindikasyon yoksa, AKEM kürleri yapıldı.¹¹ Bunun için, femoral arterden girilip karaciğerin damarsal anatomisi ortaya konduktan sonra, hepatik artere selektif veya nonselektif olarak Lipiodol (Lipiodol, Ultra Fluid, Guerbet Laboratuvarları, Aulnay Sous Bois, Fransa) ve Doxorubicin karışımı, ayrıca peşinden ağır sirozu veya portal trombozu olmayan hastalarda arteryel akım durana kadar spongel parçacıkları enjekte edildi. Bu işlemde bir ay sonra yapılan kontrole eğer tümör çapı ve AFP'de bir azalma varsa aynı tedaviye devam edildi. Eğer yanıt yoksa, hastaların durumuna göre başka tedavi yöntemleri uygulandı. Karaciğerin fonksiyonu yeterli olduğunda ve teknik olarak mümkün olduğunda kısmi rezeksiyon yapıldı, rezektabl olmayan tümörlerde tümör çapı ve nodül sayısı belli bir progresyon noktasını aşmamışsa karaciğer nakli yapıldı.⁸ İleri derecede sirotik olup da tümör çapı ve dağılımı uygun olanlarda tümöre alkol enjekte edildi. Bu yazının konusunu oluşturan kriyo-cerrahi ise, bu işlem için gerekli aygıt kliniğimize alındıktan sonra, aşağıda sayılan durumlarda uygulamaya kondu:

- Child PB sınıflamasına ve ICY seviyesine göre karaciğerin fonksiyon durumu hiçbir rezeksiyona izin vermiyorsa veya tümör merkezi yapılar (V.kava, portal bifurkasyon.. vs.) bitişik olarak yerleştiğinden teknik açıdan kuratif bir rezeksiyon yapılamıyorsa kriyo-cerrahi doğrudan tümör dokusuna girilerek yapıldı.
- Rezeksiyon yapıldıktan sonra eğer tümör sağlam doku mesafesi 10 mm'den az ise kesit yüzeyindeki mikroskopik yayılımları tahrip etme düşüncesi ile rezeksiyon kesiti hedeflenerek kriyo işlemi yapıldı.

Ameliyat öncesinde, karaciğer dışı tümör varlığı karın ve göğüs BT'leriyle ve kemik sintigrafileri ile araştırıldı. Karaciğer dışı metastaz varlığında hastalara hiçbir cerrahi tedavi yapılmadı.

Ameliyat, bazen 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 serbetleştirildikten sonra peroperatif USG ile taranarak, tümörün dağılımı haritalanıp damarsal yapılara göre rezektabilite olanakları araştırıldı. Rezeke edilebilen nodüller rezeke edildikten sonra, kriyo-cerrahi işlemi daha önce tarif edildiği gibi yapıldı.¹³ Kısa- ca, karaciğer için özel olarak yapılmış, içinde azot dioksit dolaştırılan üç ince borunun bileşiminden meydana gelen kapalı sistem kriyoprob- larla tümör dokusuna peroperatif ultrasonografi eşliğinde erişilerek dondurma ve çözme işlemleri yapıldı ve peşinden hemostaz yapıldı. Oluşturulan "buz topu", USG altında gözlendiğinde nodülün ilk çapını 10 mm geçecek büyüklükte tutuldu. Rezeksiyon yapıp da sağlam doku mesafesi 10 mm'den az olan hastalarda 5 dakikalık dondurma çözme işlemi yassı ve düz yüzeyli prob ile kesit yüzeyine uygulandı.

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 ilk yılda her 3 ayda bir ikinci yılda her 4-6 ay da bir karaciğer fonksiyon testleri, BT, USG ve kan marker seviyeleri ile takip edildiler. Tüm radyolojik incelemeler bir karaciğer-safra yolları uzmanı radyolog tarafından yapıldı.

Özellikle belirtilmedikçe değerler ortalama olarak sunuldu. Yaşam oranları analizi Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı.

SONUÇLAR

Kasım 1993-Temmuz 1996 arasında kliniğimize başvuran 253 HK'lı hastadan 35'ine (%14) rezeksiyon ve 30'una (%12) karaciğer nakli yapıldı, geri kalan ve rezektabl olmayan 188 hastaya diğer tedavi yöntemleri uygulandı. Bu hastalardan 16'sında (%9) kriyo-cerrahi işlemi kullanıldı. Bunlardan 5 tanesinde kriyo-cerrahi tek başına, 6 tanesinde ise rezeke edilebilen nodüller çıkarıldıktan sonra rezeke edilemeyen nodüllere kriyo-cerrahi yapıldı. Geri kalan 5 hastada ise tümör rezeke edildikten sonra geri kalan kesit yüzeyine kriyo-işlemi, gerçekleştirildi.

Hastaların ameliyat öncesi özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Bütün sirotik hastalar Child PB sınıflamasına göre A grubunda idi. Tüm hastalara kriyo-cerrahi öncesi AKEM kürleri yapıldı.

TABLO 1: Hastaların ameliyat öncesi özellikleri

Ortalama yaş	: 58 (45-66)
Erkek/Kadın	: 16/1
Siroz	: 14 (%88)
Posthepatitik	: 12 (%86)
Hemokromatoz	: 2 (%14)
Child PB A	: 14 (%100)

Ameliyat öncesi tedavi:

Kemoembolizasyon : 16 (%100), 3 (1-5) kür

Preoperatif nodül sayısı

1 nodül	: 9 (%56)
2 nodül	: 6 (%38)
3 nodül	: 1 (%6)

Maksimum tümör çapı

≤ 30 mm	: 6 (%38)
> 30 mm	: 10 (%62)

Ekstrahepatik metastaz : 0

Kriyo-cerrahinin uygulanmasında hiçbir güçlük- le karşılaşmadı. Bir hasta da karaciğer kapsülü proba tümörün öbür tarafından kaza ile delindi ve hemostaz yapıp bu yara dikiş ile tamir edildi. Ameliyat sırasında anlamlı düzeyde bir vücut ısısı düşmesi saptanmadı, minimum sıcaklık ortalama 36.2°C (35.1°-37.3°C arasında) idi. Ameliyattan sonra geçici bir transaminaz artışı ve trombosit sayısı ile protrombin zamanı düşüşü saptandı. Bütün bu değerler 6-8 günde normale döndüler. Postoperatif dönemde hiçbir hasta- da kriyo işlemine bağlı olarak siroz seviyesinde bir kötüleşme saptanmadı.

Operatif mortalite (ilk 60 gün) kaydedilmedi. Bir hastada karaciğer altı kolleksiyon gelişti, fakat bu kolleksiyon steril ve ponksiyonla boşaltıldı. Bir hastada safra fistülü gelişti, eksternal drenaj ile ameliyatsız olarak bu fistül kendiliğinden iyileşti.

Sadece kriyo-cerrahi işlemi uygulanan 5 hastanın 2'sinde karaciğerin fonksiyon durumu yeter- siz olduğundan, diğer 3 hastada ise, tümörler

yerleşim olarak rezeksiyona uygun olmadıklarından dolayı kriyo-cerrahi yapıldı. Bu hastalardan bir tanesinde, girişimden 7 ay sonra karaciğerin başka bir bölgesinde tümör nüksü saptandı ve hasta kısa bir süre sonra öldü. Diğer 4 hasta halen hiçbir tümör aktivitesi olmadan yaşamaktadır.

Rezeke edilebilen tümörler rezeke edildikten sonra geri kalan kötü yerleşimli tümörlere kriyo-cerrahi yapılan 6 hastanın 2'sinde, 3 ay ve 8 ay sonra karaciğerin başka bölgesinde nüks görüldü ve bu hastalar kısa bir süre sonra öldüler. Geri kalan 4 hasta hiçbir tümör aktivitesi olmadan yaşamaktadır.

Rezeksiyon sonrasında tümör-sağlam doku mesafesi 10 mm'den az olduğu için kesit yüzeyine kriyo-işlemi yapılan 5 hastada, ameliyattan sonra rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesinde ölçülen tümör sağlam doku mesafesi ortalama 2 mm (0-4) idi. Bu hastalardan birinde 18 ay sonra karaciğerin başka bir tarafında nüks görüldü. Geri kalan 4 hasta hiçbir tümör aktivitesi olmadan yaşamaktadır.

Ameliyat öncesi AFP serum düzeyi yüksek olan tüm hastalarda bu düzey ameliyattan sonra 1 hafta içinde düştü ve nüks veya bazen hepatit aktivasyonu halleri dışında hiçbir zaman AFP tekrar yükselmedi. İlk aylarda yapılan BT ve USG'lerde genellikle tümör çapında bir artma saptandı. Daha sonra beş hastada tümör kitlesi küçüldü, 5 hastada tümör çapı değişmedi fakat görünümü bir sekel görünümünde idi (hipereko-

jen bir odak çevresinde hipoekojen bir kuşak tarzında), 1 hastada tümör tamamen kayboldu. Hiçbir hastada tedavi edilen nodüllerde tekrar büyüme ve nüks gözlenmedi.

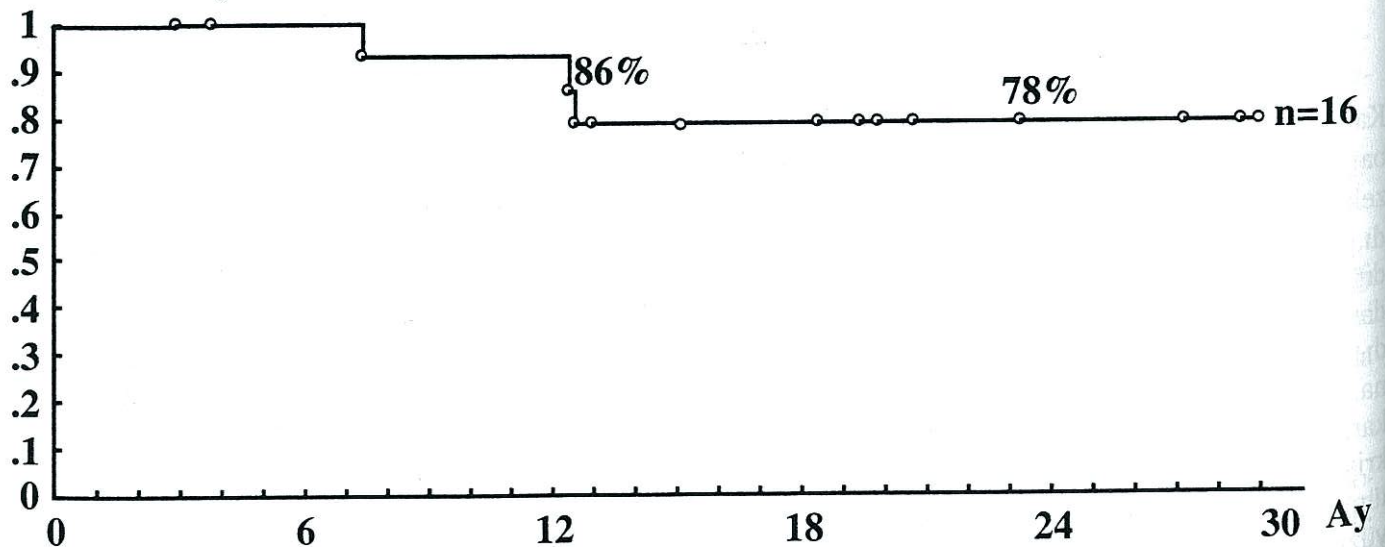
Ortalama 21 aylık (3-29) takip süresi içerisinde 3 hasta öldü. Oniki aylık kümülatif yaşam oranı %86, 24 aylık yaşam oranı ise %78 idi (Şekil 1). Halen, 12 hasta (%75) hiçbir tümör belirtisi olmadan yaşamaktadır, 1 hastada ise nüks eden tümöre alkolizasyon yapılmaktadır. Bütün hastaların kriyo işlemi yapılan tümör özellikleri ve ameliyat sonrası gidişleri Tablo 2'de sunuldu. Rezeksiyon terminolojisi Couinaud terminolojisine göre dir.¹⁵

TARTIŞMA

Çoğunlukla sirotik karaciğerde ortaya çıkması ve genellikle tanı konulduğunda oldukça ilerlemiş durumda olması dolayısıyla, HK'lı hastalarda en etkili tedavi edici yöntem olan rezeksiyon olguların ancak %10-15'ine uygulanabilmektedir.^{2,5,6,9} Rezeksiyon ve ancak oldukça az orandaki seçilmiş bir grupta hastaya uygulanabilen karaciğer nakli seçeneklerinden yararlanamayan HK'lı hastalarda uygulanmak üzere çeşitli başka tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan kriyo-cerrahi son yıllarda karaciğer cerrahisi alanına girmiştir.^{16,20}

HK'lı hastalara kriyo-cerrahi ilk olarak Zhou ve arkadaşlarınca¹⁶ 60 olguluk bir hasta serisine

Kümülatif yaşam oranı



ŞEKİL 1: Kriyo-cerrahi ile tedavi edilen tüm hastaların kümülatif yaşam eğrisi (Kaplan-Meier)

TABLO 2: Kriyo işlemi yapılan hastaların takip sonuçları

a. Kriyo işlemi yapılan nodüllerin özellikleri ve hastaların takibi

Hasta No	Kriyo Tipi	Karaciğer	Tümör Çapı*	Rezeksiyon No	Rezeksiyon Tipi	Tümör Yanıtı	Takip (Ay)	Nüks	Nüks için Tedavi	Sonuç
1	Yalnız kriyo	Sirotik	20	2		↓	29	-	-	Yaşıyor
2	Yalnız kriyo	Sirotik	16	1		↓	27	-	-	Yaşıyor
3	Yalnız kriyo	Sirotik	50	1		→	20	-	-	Yaşıyor
4	Yalnız kriyo	Sirotik	50	1		→	7	+	AKEM	Öldü
5	Yalnız kriyo	Sirotik	30	1		↓	3	-	-	Yaşıyor
6	Kriyo+Rezek.	Sirotik	10	1	Atipik rezeks.	↓	27	-	-	Yaşıyor
7	Kriyo+Rezek.	Sirotik	30	1	Atipik rezeks.	→	23	-	-	Yaşıyor
8	Kriyo+Rezek.	Sirotik	5	1	Segmentekt.	→	21	-	-	Yaşıyor
9	Kriyo+Rezek.	Sirotik	20	1	Atipik rezeks.	↓	13	+	AKEM	Öldü
10	Kriyo+Rezek.	Sirotik	23	1	Sağ hepatekt.	↓	12	+	-	Öldü
11	Kriyo+Rezek.	Sirotik	40	1	Atipik rezeks.	→	4	-	-	Yaşıyor

* Tümör çapı mm olarak verilmiştir.

b. Kriyo işlemi rezeksiyon kesit yüzeyine yapılan hastaların takibi

Hasta No	Karaciğer	Rezeksiyon Tipi	Takip Ay	Nüks	Nüks için Tedavi	Sonuç
1	Sirotik	Segmentekt.	29	-	-	Yaşıyor
2	Sirotik	Segmentekt.	23	+	Alkolizasyon	Yaşıyor
3	Non-Sirotik	Sağ hepatekt.	20	-	-	Yaşıyor
4	Sirotik	Sağ hepatekt.	18	-	-	Yaşıyor
5	Non-Sirotik	Segmentekt.	13	-	-	Yaşıyor

uygulanmış ve oldukça cesaret verici sonuçlar bildirilmiştir. Bu seride bildirilen kümülatif yaşam oranları 1., 3. ve 5. yıllar için %52, %34 ve %11'dir. Bununla beraber, bu seride hastaların özellikleri pek homojen değildir, çoğu hastaya küratif değil ablatif cerrahi uygulanmış, bir kısım hastada tümörler özel prob kullanmadan doğrudan temasla yüzeyden kriyo-işlemi yapılmış ve örneğin "lokal nüks" gibi önemli noktalar incelenmemiştir. Bu büyük seriden sonra diğer bazı yazarlarca HK tedavisinde kriyo-cerrahi olguları bildirilmişse de^{13,17,18,19} olgu sayıları kesin bir değerlendirme yapabilmek için çok azdır.

Yaklaşık iki yılı aşkın bir süredir kliniğimize başvuran ve rezektabl olmayan HK'u olup da tedavisinde kriyo-cerrahi'den yararlanan hasta yüzdesi ancak %9 idi. Bu sayı oldukça düşük olmakla birlikte bu hastaların ancak kriyo-işlemi yardımı dolayısıyla rezekabilite alanına girebildiklerini unutmamak gerekiyor. Ayrıca, kriyo-cerrahi olgu sayımızın tüm HK'u olan olgularımıza oranının az oluşunu, kriyo-cerrahinin henüz yeni oluşuna, bu işlemin etki ve sonuçlarını daha yeni değerlendirilmeye başladığımızı bağlıyor ve deneyimlerimiz arttıkça, bu yöntemle daha fazla sayıda hastayı tedavi edebilme fırsatımızın olacağı izlenimini taşıyoruz.

Olgu sayımız az olduğu için bir genelleme yapmamız olası değilse de, hastalarımızda rezeksiyona eşdeğer kalitede sonuçlar elde ettiğimizi söyleyebiliriz. Kolorektal kanser kökenli karaciğer metastazlarında uyguladığımız kriyo-cerrahi sonrasında, nedenini açıklayamadığımız çok yüksek oranda lokal nüks saptamıştık¹³, bu serimizde hiçbir hastada kriyo yapılan bölgede nüks saptamadık. HK'lı hastalar ile kolorektal kökenli metastazlar arasındaki bu farkı açıklayamadık.

Bir hastamızda safra fistülü gelişti, bu fistül kriyo işlemi yapılan bölgede idi. İlk olarak Gage tarafından²¹ köpeklerde yapılan deneylerde gösterildiği gibi kriyo-cerrahi safra yollarını zedelemekte, darlıklara ve fistüllere yol açmaktadır, o yüzden kriyo cerrahinin büyük safra yollarına yakın olan tümörlerde kullanılması çok dikkat gerektirmektedir. Hastamızda gelişen safra fistülü herhangi bir ameliyat gerektirmeden dışa drenaj ile kendiliğinden iyileşti.

Kriyo-cerrahinin sakıncalarından bir tanesi, hiç rezeksiyon yapılmadan sadece kriyo-işlemi endikasyonu olduğu zaman bile laparotomi yapma zorunluluğudur. Çünkü karaciğerin rezeksiyona hazırlanır gibi tamamen çevre yapılardan serbestleştirilmesi gerekmektedir. Perkütan tekniklerin ve karaciğerin laparoskopik yolla manipülasyon olanaklarının gelişmesiyle sadece kriyo-cerrahi yapılması planlanan hastalara bu işlem daha az morbid olarak yapılabilecektir. Kliniğimizde şimdiye kadar karaciğerin karın duvarına komşu segmentlerinde tümörü olan iki hastaya özel yapılmış yeni bir alet kullanmadan elimizdeki kriyoproblarla perkütan kriyo işlemi yapabildik (yayınlanmadı).

Sonuç olarak diyebiliriz ki, kriyo-cerrahi, ister karaciğer fonksiyon yetmezliği isterse teknik nedenlerle rezektabl olmayan HK olgularında oldukça etkili bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Son sözü söylemek için hasta sayımız henüz çok az da olsa bu tedavinin seçilmiş hastalarda rezeksiyon kadar etkili olabildiği izlenimini taşıyoruz.

1. Okuda K: Hepatocellular carcinoma. Recent progress. *Hepatology* 1992, 15:948-957.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985, 56:918-928.
3. Maraj R, Kew MC, Hyslop RJ: Resectability rate of hepatocellular carcinoma in rural southern Africans: *Br J Surg* 1988, 75:335-338.
4. Rosselini SR, Arienti V, Nanni O, Ugenti F, Tassinari M, Camporesi C, Boriani L, Versari G, Costa PL, Amadori D, Miglio F, Gasbarrini G: Hepatocellular carcinoma. Prognostic factors and survival analysis in 135 patients. *J Hepatol* 1992, 16:66-72.
5. Tang ZY, Yu YQ, Zhou XD: Evolution of surgery in treatment of hepatocellular carcinoma from 1950s to the 1990s. *Semin Surg Oncol* 1993, 9:293-297.
6. Bismuth H, Houssin D, Ormowski J, Meriggi F: Liver resections in cirrhotic patients: A western experience. *World J Surg* 1986, 10:311-317.
7. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, Busuttil RW: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994, 219:236-247.
8. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993, 218:245-257.
9. Lai ECS, Fan ST, Chu KM, Wong J: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995, 221:291-298.
10. Hamazoe R, Hirooka Y, Ohtani S, Katoh T, Kaibara N: Intraoperative microwave tissue coagulation as treatment for patients with nonresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995, 75:794-800.
11. Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, Roche A: Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992, 163:387-394.
12. Bismuth H, Adam R, Mathur S: Options for elective treatment of portal hypertension in cirrhotic patients in transplantation era. *Am J Surg* 1990, 160:105-110.
13. Akpınar E, Adam R, Johann M, Kuntslinger F, Bismuth H: Karaciğerin kolorektal kökenli metastazlarında kriyo-cerrahi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996, 12:281-287.
14. Adam R, Akpınar E, Johann M, Kuntslinger F, Bismuth H: Cryosurgery of non resectable malignant liver tumours. *Eur J Cancer* 1995, Suppl 5:31A.
15. Couinaud C: Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris, Masson 1957.
16. 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.
17. 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.
18. Steele G: Cryoablation in hepatic surgery. *Semin Liver Dis* 1994, 14:120-125.
19. 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.
20. Gage AA: Cryosurgery in the treatment of cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1992, 174:73-92.
21. Gage AA, Fazekas G, Riley EE: Freezing injury to large blood vessels in dogs. *Surgery* 1967, 61:748-754.