

Wyniki zastosowania krioblacji jako metody umożliwiającej rozszerzenie zakresu leczenia operacyjnego złośliwych nowotworów wątroby

Cryoablation as a method for extending indications for liver resection – results

Bogusław Najnigier, Paweł Nyckowski, Tadeusz Wróblewski, Krzysztof Zieniewicz, Krzysztof Dudek, Marek Krawczyk

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne 2008; 3 (4): 157–171

Streszczenie

Wprowadzenie: Metodą z wyboru leczenia chorych na złośliwe pierwotne i przerzutowe nowotwory wątroby jest resekcja wątroby. W chwili ustalenia rozpoznania tylko około 10–20% chorych kwalifikuje się do radykalnego leczenia operacyjnego, którego celem jest wyleczenie. Do resekcji wątroby kieruje się chorych, u których zmiana bądź zmiany zlokalizowane są w jednym z płatów wątroby, nie ma naciekania na ważne struktury naczyniowe i nie stwierdza się przerzutów odległych. Zgodnie z tym stwierdzeniem chorzy, u których rozpoznaje się zmiany w obu płatach wątroby, nie są kwalifikowani do resekcji wątroby i leczą się ich metodami paliatywnymi. Jedną ze skutecznych metod paliatywnego leczenia nowotworów złośliwych wątroby jest krioblacja. Metoda ta może być stosowana w czasie laparotomii jako jedyny sposób postępowania w celu zniszczenia zmian lub w połączeniu z resekcją wątroby.

Cel: Przedstawienie wstępnych wyników zastosowania krioblacji w leczeniu operacyjnym chorych na nowotwór złośliwy wątroby pierwotny lub przerzutowy.

Materiał i metody: Badaniu poddano 54 chorych na nowotwór złośliwy wątroby pierwotny lub przerzutowy, u których w leczeniu zastosowano krioblację. W 21 przypadkach metoda ta stanowiła uzupełnienie resekcji wątroby, a w 33 była jedynym sposobem postępowania w czasie laparotomii. Krioblację wykonywano urządzeniem CRYO6 (ERBE) z ciekłym azotem jako czynnikiem chłodzącym, pozwalającym na chłodzenie do -190°C . Postęp krioblacji kontrolowano śródoperacyjnie za pomocą ultrasonografii.

Wyniki: W okresie okołoperacyjnym nie zmarł żaden z pacjentów poddanych krioblacji śródoperacyjnej lub uzupełniającej resekcję wątroby. Czas operacji wynosił 120–300 minut, średnia 180 minut. We wczesnym okresie pooperacyjnym zaobserwowano przejściowy wzrost aktywności AST/ALT, stężenia bilirubiny oraz czynników krzepnięcia, normalizujących się średnio w 7. dobie po operacji. U 9 chorych odnotowano powikłania związane z krioblacją, w tym krwawienie z guza, ropnie w miejscu ablacji, wysięk w opłucnej i niewydolność wątroby. W czasie obserwacji wynoszącej 12–40 miesięcy zmarło 5 osób. U 13 chorych stwierdzono wznowę procesu nowotworowego. Czas przeżycia chorych wynosił 11–26 miesięcy. Obserwacja długości czasu przeżycia jest kontynuowana.

Wnioski: Paliatywna krioblacja nowotworów złośliwych wątroby może być definitywną metodą leczenia chorych niekwalifikowanych do resekcji wątroby. U niektórych chorych na złośliwy nowotwór wątroby pierwotny lub przerzutowy resekcja wątroby uzupełniona krioblacją może stanowić skuteczną metodę leczenia. Połączenie resekcji i krioblacji pozwala na zakwalifikowanie większej liczby chorych do leczenia operacyjnego.

Słowa kluczowe: nowotwory złośliwe wątroby, leczenie operacyjne, krioblacja.

Adres do korespondencji

dr n. med. Bogusław Najnigier, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel. +48 22 823 81 89, e-mail: boguslaw.najnigier@wum.edu.pl

Summary

Introduction: Liver resection is the method of choice in the treatment of patients with primary and metastatic liver tumours. However, only 10-20% of patients with diagnosed malignant liver tumour can be treated operatively with curative intention. Liver resection can be performed in patients with liver tumour (tumours), localised in one of the liver lobes, with the exception of neoplastic infiltration of vascular structures and/or extrahepatic metastases. Patients either with tumours localised in both liver lobes or with multiple and disseminated changes could only be referred for palliative treatment. One of the most efficient methods of treatment of patients with unresectable liver tumours is cryoablation. Cryoablation can be performed during laparotomy as the main procedure or in addition to liver resection with tumorous changes.

Aim: The aim of this study was to review the indications, clinical presentation and the results of intraoperative cryoablation in primary and secondary liver tumours.

Materials and methods: Cryoablation was performed in 54 patients with liver tumours – in 33 patients as definitive treatment and in the remaining 21 in combination with liver resection. Cryoablation was carried out using CRYO6 System (ERBE), with liquid nitrogen as a cooling medium. 3 cryoprobes and flat applicators were used and the freezing temperature was set at -190°C . Freezing progress was checked by intraoperative ultrasound examination.

Results: There were no deaths in the early postoperative period recorded among patients who underwent cryoablation either intraoperatively or complementing liver resection. The time of procedure varied from 120 to 300 minutes and on average was 180 minutes. In the early postoperative period there was a transient rise in levels of AspAt/AlAt and concentration of bilirubin and clotting disturbances which on average normalized within 7 days after the procedure. In 9 patients complications which may have resulted from cryoablation arose. These were: bleeding from the tumour, abscess in cryoablation site, pleural exudate, liver insufficiency. In the observation period of 12-40 months 5 patients died. In 13 patients recurrence of neoplastic disease was observed. The survival time of these patients varied from 11 to 26 months. The research on survival time will be continued.

Conclusions: Palliative cryoablation of malignant liver tumours can be performed as the definitive treatment in patients who do not meet the criteria for liver resection. In some patients with primary and metastatic liver tumours liver resection combined with cryoablation is safe and effective treatment and extends the number of patients treated surgically with curative intent.

Key words: malignant liver tumours, surgical treatment, cryosurgery.

Wprowadzenie

W ciągu ostatnich 50 lat dynamicznie rozwinęła się chirurgia wątroby. Na rozwój tej dziedziny chirurgii wpływa wiele czynników. Należą do nich poznanie anatomii chirurgicznej narządu, fizjologii i patofizjologii [1–4], jak również coraz doskonalsze metody diagnostyki obrazowej [5, 6]. Stałej ewolucji podlega także technika operacyjna [7], doświadczenie i umiejętności operujących [8], a ogólny postęp techniczny pozwala na tworzenie coraz doskonalszych narzędzi i aparatury, umożliwiającej wykonanie nawet najbardziej skomplikowanych operacji oraz przeprowadzenie chorego przez okres największego zagrożenia życia.

O tym, jak bardzo fascynująca jest chirurgia wątroby, świadczy nadzwyczaj bogate piśmiennictwo w prasie specjalistycznej, ilustrujące w sposób szczegółowy główne tendencje i kierunki badań.

Wszyscy autorzy podkreślają fakt narastania w skali regionalnej i światowej liczby chorych na no-

wotwory złośliwe wątroby zarówno przerzutowe, jak i pierwotne. W pierwszej grupie chorych dominującą rolę odgrywają przerzuty do wątroby raka jelita grubego, w drugiej – raki pierwotne, zwłaszcza rak wątroby rozwijający się w zmienionej marsko wątrobie [9–12].

Leczenie nowotworów złośliwych wątroby zależy w dużej mierze od szybkości rozpoznania i wydolności badań obrazowych (ultrasonografii – USG, tomografii komputerowej – TK). Wczesne rozpoznanie oznacza możliwość wyleczenia, opóźnione – w najlepszym razie leczenie paliatywne [13, 14]. *Złotym standardem* leczenia chorych na raka wątroby jest resekcja miększu, w wybranych przypadkach przeszczepienie wątroby, ale w chwili ustalenia rozpoznania tylko 10–20% takich osób kwalifikuje się do leczenia operacyjnego [15–17]. Dlatego obserwuje się stały rozwój i poszukiwania nowych metod leczenia paliatywnego [18–23]. Współcześnie największą rolę w leczeniu paliatywnym odgrywa chemioembolizacja (ang. *transarterial chemoembolisation* – TACE), przeskórna alkoholizacja guzów

(ang. *percutaneous ethanol injection* – PEI), ablacja mikrofalowa (ang. *microwave coagulation therapy* – MCT), ablacja laserowa, termoablacja za pomocą prądów o częstotliwości fal radiowych (ang. *radio frequency ablation* – RFA), radioterapia dotętnicza (izotop jodu J^{131} i lipiodol) czy w końcu krioablacja [24–26]. Fizyczne metody niszczenia guzów przy użyciu zaawansowanej technicznie i drogiej aparatury często stosuje się w czasie laparotomii jako jedyny sposób postępowania [27, 28]. Niektóre z tych procedur można wykonywać w czasie laparoskopii, niektóre z dostępu przezskórnego bądź podczas laparotomii. Coraz częściej zabiegi ablacji termicznej (krioablacja, termoablacja) wykonuje się jako uzupełnienie resekcji wątroby [29–32]. Istnieje wiele prac dokumentujących wyniki stosowania poszczególnych metod, które w wybranych przypadkach prowadzą w efekcie do wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z chorymi nieleczonymi [33, 34]. Istotnym ograniczeniem prowadzenia perspektywnych badań porównawczych poszczególnych sposobów leczenia są względy etyczne, dlatego do wyników tych badań należy podchodzić w sposób krytyczny [35].

Olbryzmie znaczenie i wpływ na wyniki leczenia mają doświadczenie zespołu, umiejętnie prowadzona diagnostyka oraz stosowanie wybranych metod leczenia w wybranych grupach chorych.

Jedną z metod terapii guzów wątroby jest krioablacja śródoperacyjna, zastosowana i opisana przez Coopera w 1963 roku [36]. Polega ona na szybkim mrożeniu (płynny azot – temperatura wrzenia $-195,8^{\circ}\text{C}$) zmian do temperatury przynajmniej -50°C , co powoduje formowanie się kryształów lodu w komórce i przestrzeni pozakomórkowej. Dochodzi do uszkodzenia struktur komórkowych wskutek dehydratacji, uszkodzenia błony komórkowej i denaturacji białka. Dodatkowo powoduje ona uwolnienie substancji cytotoksycznych z powodu zmiany stężenia elektrolitów w przestrzeniach komórkowej i pozakomórkowej. Komórki poddane działaniu zimna ulegają dodatkowo uszkodzeniu na skutek niedokrwienia i zakrzepicy drobnych naczyń krwionośnych [37–39].

Krioablację zmian w wątrobie można wykonywać w czasie laparotomii oraz stosować jako procedurę uzupełniającą resekcję miększu wątroby (anatomiczną i nieanatomiczną). Łączenie resekcji wątroby i krioablacji pozwala na zakwalifikowanie (w wybranych przypadkach) do leczenia operacyjnego chorych, u których współistniejące w pozostającym po planowanej resekcji miększu wątroby zmiany (według klasycznych wskazań) stanowiłyby przeciwwskazanie do resekcji.

Cel

Celem pracy jest próba określenia wskazań do stosowania krioablacji śródoperacyjnej w określonych grupach chorych na nowotwór złośliwy wątroby (pierwotny lub przerzutowy) oraz przedstawienie zarówno techniki przeprowadzania zabiegów, jak i wstępnych wyników krioablacji w materiale własnym.

Materiał i metody

Materiał

Badaniu poddano 54 chorych na nowotwory złośliwe wątroby o charakterze pierwotnym bądź przerzutowym, u których istniały przeciwwskazania do resekcji wątroby ze względu na wielkość, lokalizację lub liczbę zmian ogniskowych, lokalizację zmian w obu płatach wątroby bądź przewidywany zbyt wąski margines resekcji.

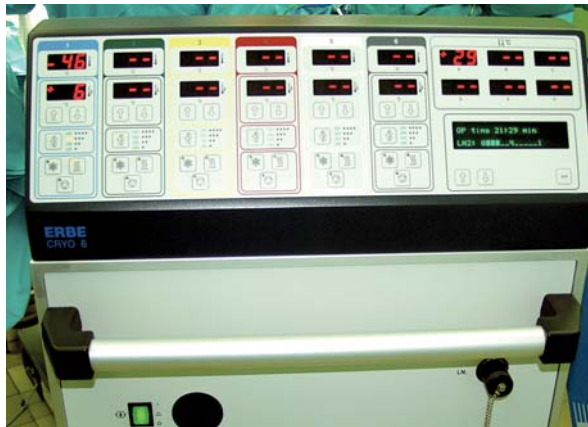
W przypadku przeciwwskazań do resekcji 33 chorych zakwalifikowano do leczenia z wykorzystaniem krioablacji jako jedynego sposobu postępowania (krioablacja śródoperacyjna w czasie laparotomii). U 21 chorych ze zmianami zlokalizowanymi w obu płatach wątroby możliwe było wykonanie resekcji wątroby przy założeniu, że krioablacja uzupełniająca pozwoli na zniszczenie zmian w pozostającym po resekcji miększu wątroby.

Chorych do operacji kwalifikowano na podstawie obrazu klinicznego z uwzględnieniem stanu wydolności wątroby i badań obrazowych.

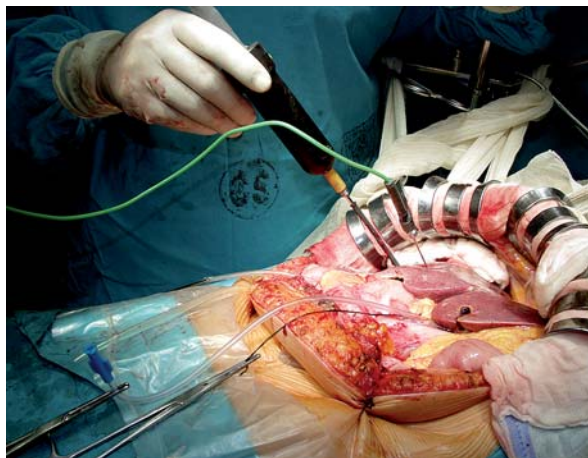
Metody

Na podstawie badań obrazowych określano charakter i lokalizację zmian ogniskowych w wątrobie. Tomografię komputerową wykonywano przed operacją, natomiast USG przed operacją, w 3. dobie po operacji oraz w dniu wypisu ze szpitala. Chorych po operacji leczono na Oddziale Intensywnej Terapii Chirurgicznej.

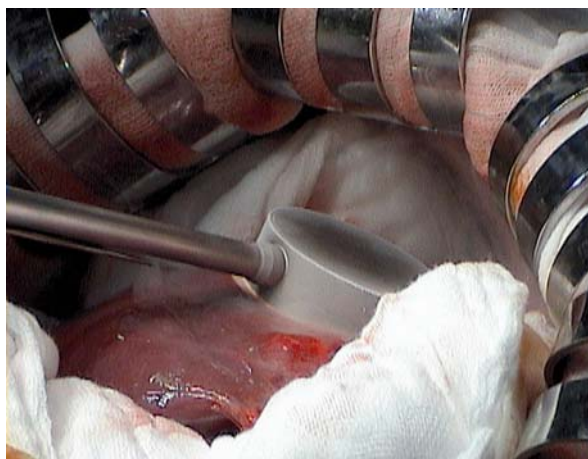
Oceniano parametry biochemicznych czynności wątroby przed operacją, w 1., 3. i 7. dobie po operacji oraz w dniu wypisu z kliniki. Zwracano uwagę na szybkość normalizacji wskaźników wątrobowych (bilirubina, transaminazy, układ krzepnięcia). U chorych na marskość i z rakiem wątroby wydolność wątroby przed operacją i w okresie pooperacyjnym oceniano według skali Childa i Pougha. Po wypisaniu chorych z kliniki badania kontrolne przeprowadzano co 3, a następnie co 6 miesięcy. Obejmowały one badanie kliniczne, badania biochemiczne funkcji wątroby oraz badania obrazowe, przede wszystkim USG. W badaniu



Ryc. 1. Konsola aparatu do krioablacji



Ryc. 2. Wkucie aplikatora do guza



Ryc. 3. Ablacja guza aplikatorem powierzchniowym

tym oceniano wygląd zmiany poddanej krioablacji w celu oceny skuteczności zabiegu, jak również morfologię miększu wątroby pod kątem występowania nowych zmian ogniskowych.

Technika wykonania zabiegu

Do krioablacji używano aparatu ERBE CRYO 6 z ciekłym azotem jako czynnikiem chłodzącym, pozwalającym na mrożenie zmian do temperatury -190°C . Aparat umożliwia jednoczesne użycie 6 sond krioablacyjnych. Korzystano z 3 sond igłowych i 1 sondy do mrożenia powierzchniowego (ryc. 1).

Pod kontrolą ultrasonografii śródoperacyjnej lokalizowano zmianę i w jej obręb wprowadzano cienką sondę, przez którą umieszczano przewodnik umożliwiający precyzyjne ułożenie we właściwym miejscu teflonowego dilatatora. Przez dilatator wprowadzano sondę do krioablacji podłączoną do aparatu. W pobliżu guza umieszczano termometr igłowy pozwalający na monitorowanie temperatury do pożądanej wartości. Po uruchomieniu aparatu obserwowano postęp ablacji ultrasonograficznie, śledząc powiększanie się kuli lodowej. Po osiągnięciu odpowiedniej temperatury następowało szybkie odmrażanie sondy. W zależności od wielkości guza cykl mrożenia i rozmrażania powtarzano kilkakrotnie (średnio 3 razy).

Po zakończeniu mrożenia usuwano sondę. Otwory po sondach wypełniano zwiłkami siatki fibrynowej. Zapewniało to skuteczną hemostazę (ryc. 2). Aplikator powierzchniowy stosowano zależnie od potrzeb (ryc. 3.).

Wyniki

U 30 chorych rozpoznawano przerzuty raka jelita grubego do wątroby (w tym u 9 były to zmiany nawrotowe, po resekcji wątroby o różnym zakresie), u 7 przerzuty raków innych narządów, a u 17 chorych raka pierwotnego wątroby. Łącznie do krioablacji zakwalifikowano 54 chorych, w tym 33 do krioablacji śródoperacyjnej, a 21 do krioablacji uzupełniającej resekcję wątroby (tab. I). Leczone 19 kobiet i 32 mężczyzn w wieku 40–80 lat (średnia 63,8 roku) (tab. II).

Liczba zmian poddanych krioablacji śródoperacyjnej bądź uzupełniającej wynosiła 1–8, natomiast średnica zmian 0,5–6 cm. Zmiany o średnicy do 2 cm mrożono przy użyciu 1 sondy, a powyżej 3 cm używano maksymalnie 3 sond. Cykle mrożenia i rozmrażania powtarzano trzykrotnie. W 5 przypadkach na niedostateczny margines resekcji wykonywano krioablację przekroju

wątroby przy użyciu aplikatora powierzchniowego. Operacja trwała 120–300 minut, średnio 180 minut.

Wykonano 4 prawostronne hemihepatektomie z uzupełniającą krioblacją zmian w lewym płacie (średnio 3), 5 lewostronnych bisegmentektomii z krioblacją zmian w płacie prawym, 12 resekcji nieanatomicznych obejmujących różne segmenty wątroby (tab. III).

W bezpośrednim okresie pooperacyjnym obserwowano wzrost aktywności enzymów aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), a także γ -glutamylotranspeptydazy (GTP). U chorych stwierdzono również przejściowy, nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny. Odnotowano także pewne przejściowe odchylenia od normy wartości wskaźników układu krzepnięcia (INR, wskaźnik protrombiny) oraz stężenia albumin. Powrót do wartości wyjściowych (lub akceptowalnych) następował w większości przypadków około 7. dnia po operacji. Rozkład wartości poszczególnych wskaźników przed operacją, w 1., 3. i 7. dobie oraz przy wypisie przedstawiono na ryc. 4.–9.

Większość chorych zakwalifikowanych do operacji nie miała przed operacją cech niewydolności wątroby. U 3 badanych w okresie pooperacyjnym wystąpiły przejściowe cechy niewydolności wątroby manifestujące się wzrostem stężenia bilirubiny, pojawieniem miernego wodobrzusza i obniżeniem wskaźnika protrombiny. W przebiegu pooperacyjnym odnotowano wystąpienie powikłań związanych z krioblacją (tab. IV).

Czas pobytu chorych po operacji wynosił 11–69 dni, średnio 18. Żaden badany z tej grupy nie zmarł w okresie pooperacyjnym. Obserwacja pooperacyjna chorych trwała 12–40 miesięcy. Badaniami kontrolnymi objęto 42 chorych, 12 nie zgłosiło się na nie. U 13 chorych (24,1%) 6–9 miesięcy po operacji w badaniach obrazowych stwierdzono nawrót (wznowę) procesu nowotworowego. Wśród tych chorych 5 miało wykonaną krioblację śródoperacyjną z powodu raka pierwotnego w marskiej wątrobie, 8 – krioblację uzupełniającą resekcję wątroby, przy czym u 4 liczba zmian w pozostałym po resekcji miąższu wątroby

Tab. I. Rozpoznanie kliniczne

Rozpoznanie	Liczba chorych
pierwotny rak wątroby (HCC) w marskiej wątrobie	17
przerzuty raka jelita grubego	30
przerzuty raka innych narządów	7

Tab. II. Rozpoznanie kliniczne i rodzaj krioblacji

Rozpoznanie	Krioblacja	
	śródoperacyjna	uzupełniająca
pierwotny rak wątroby (HCC) w marskiej wątrobie	15	2
przerzuty raka jelita grubego	13	17
przerzuty raka innych narządów	5	2

Tab. III. Rodzaje resekcji wątroby uzupełniane krioblacją

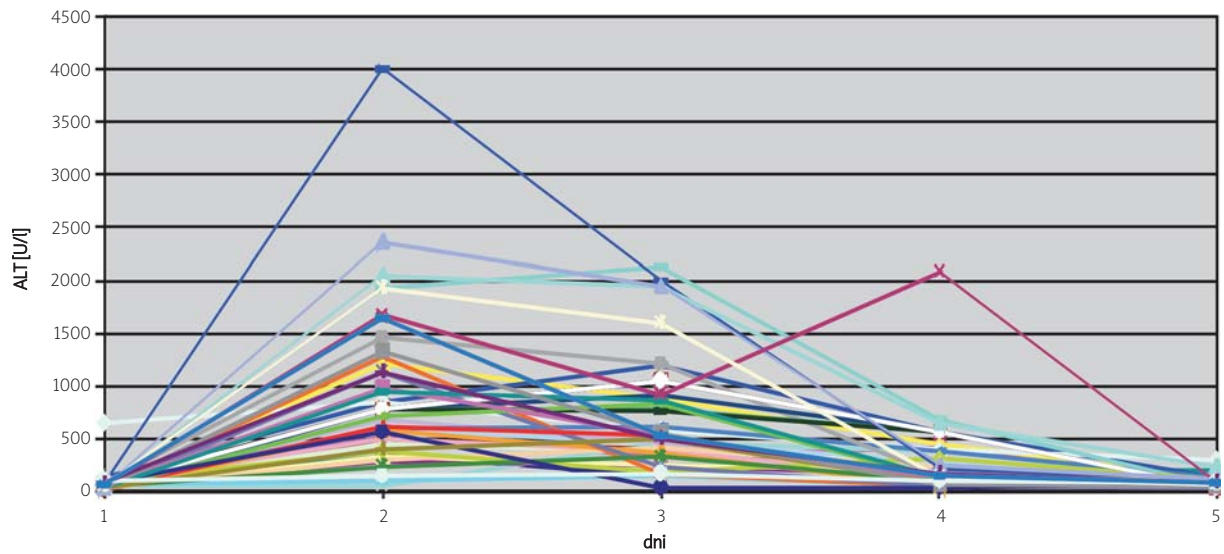
Rodzaj resekcji	Liczba
bisegmentektomia lewostronna	5
hemihepatektomia prawostronna	4
resekcja nieanatomiczna	12

poddanych krioblacji wynosiła średnio 4. U osób z nawrotem raka pierwotnego wykonywano celowaną chemoembolizację dotętniczą (TACE). Trzech chorych z nawrotem po resekcji wątroby i krioblacji operowano ponownie, wykonując miejscową resekcję miąższu wątroby wraz z guzem (tab. V).

Podczas obserwacji zmarło 5 chorych (9,2%) z powodu postępującej marskości wątroby lub wznowy procesu nowotworowego. Czas przeżycia tych osób

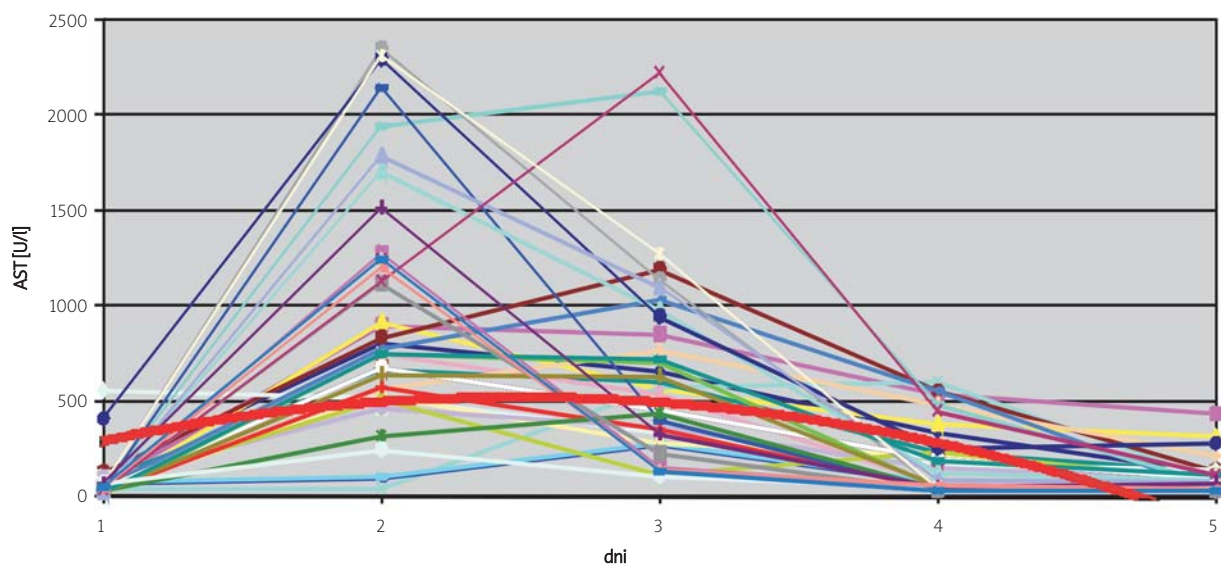
Tab. IV. Zaobserwowane powikłania krioblacji

Powikłanie	Liczba	Sposób postępowania
krwawienie z guza (w marskiej wątrobie) poddanego krioblacji	3	resekcja nieanatomiczna
ropień w miejscu poddanym krioblacji	2	drenaż ropnia
wysięk w opłucnej	4	zachowawcze
niewydolność wątroby	3	zachowawcze



(1 – przed operacją, 2 – 1. doba po operacji, 3 – 3. doba, 4 – 7. doba, 5 – wypis)

Ryc. 4. Aktywność ALT



(1 – przed operacją, 2 – 1. doba po operacji, 3 – 3. doba, 4 – 7. doba, 5 – wypis)

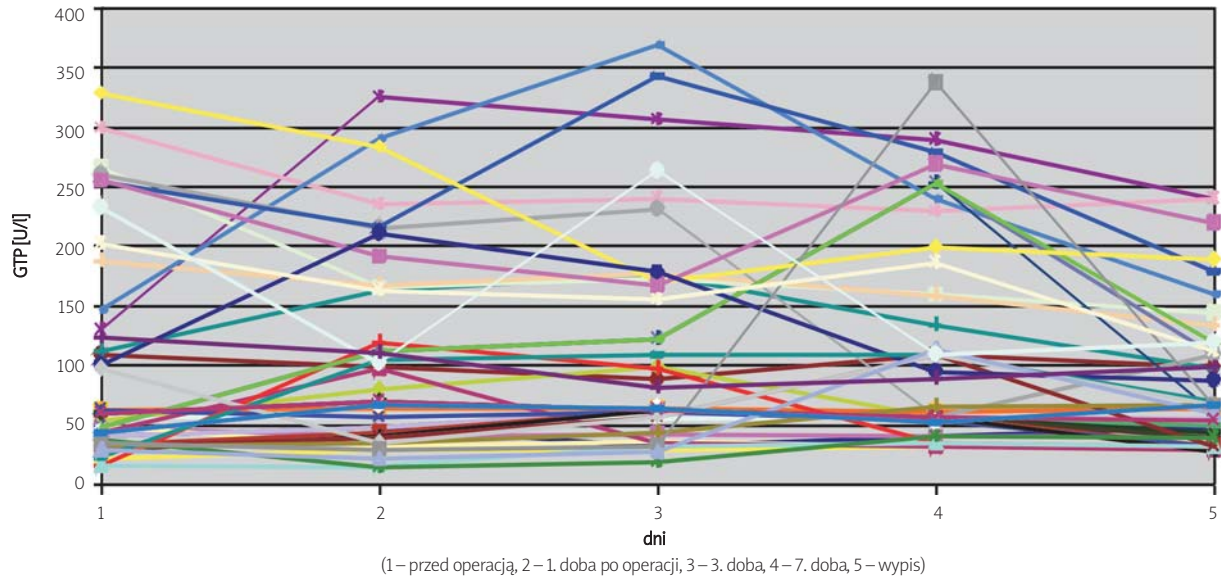
Ryc. 5. Aktywność AST

od operacji wynosił 11–26 miesięcy. Badania czasu przeżycia są kontynuowane.

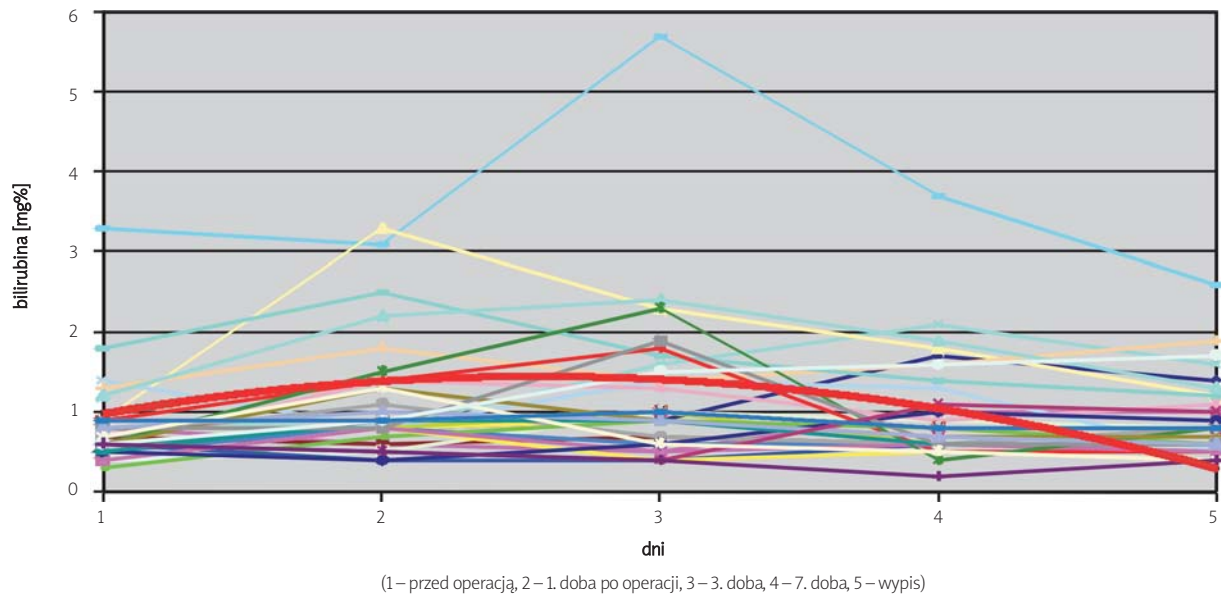
Dyskusja

Resekcja wątroby jest złotym standardem leczenia nowotworów wątroby, uznawanym powszechnie za obowiązujący w ośrodkach zajmujących się leczeniem chorych z tą patologią [40–42].

Wobec zwiększającej się liczby zachorowań na nowotwory złośliwe wątroby i poprawy wykrywalności trwają poszukiwania nowych, skutecznych metod leczenia – zarówno operacyjnego, jak i nieoperacyjnego. Są one przedmiotem szeroko zakrojonych badań naukowych toczących się w różnych ośrodkach, a których wyniki przedstawiane są w bardzo bogatym piśmiennictwie naukowym. Każdy sposób



Ryc. 6. Aktywność GTP



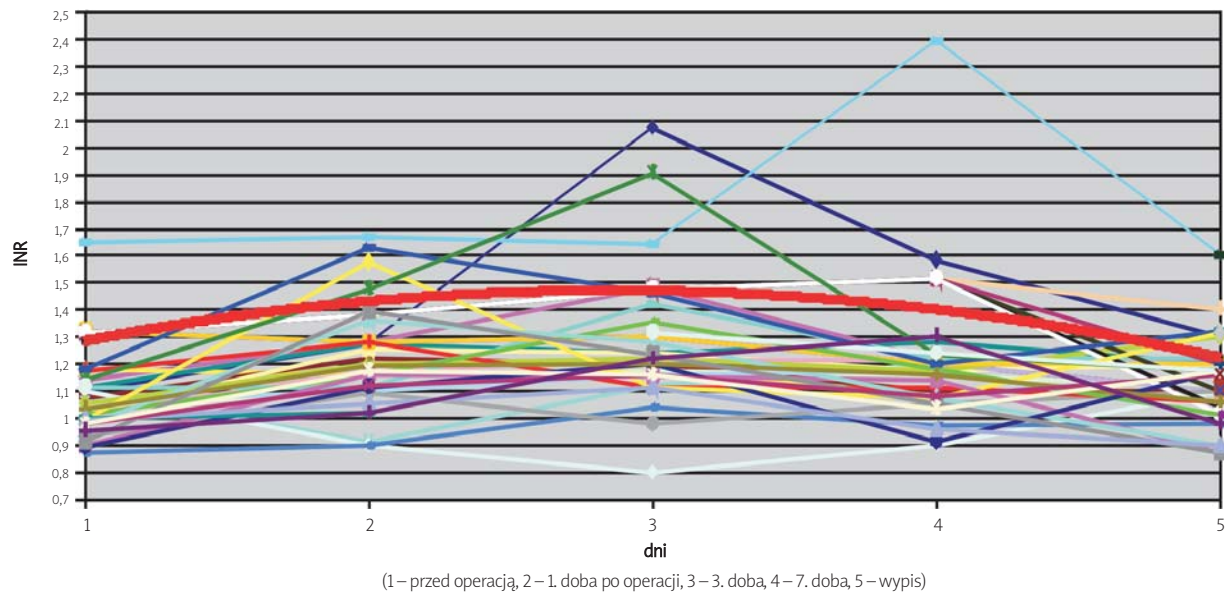
Ryc. 7. Stężenie bilirubiny

leczenia nowotworów złośliwych wątroby, który może przyczynić się do wyleczenia bądź wydłużenia czasu przeżycia od momentu rozpoznania nowotworu – czy nawet poprawy jakości życia – wart jest zastosowania [43–45].

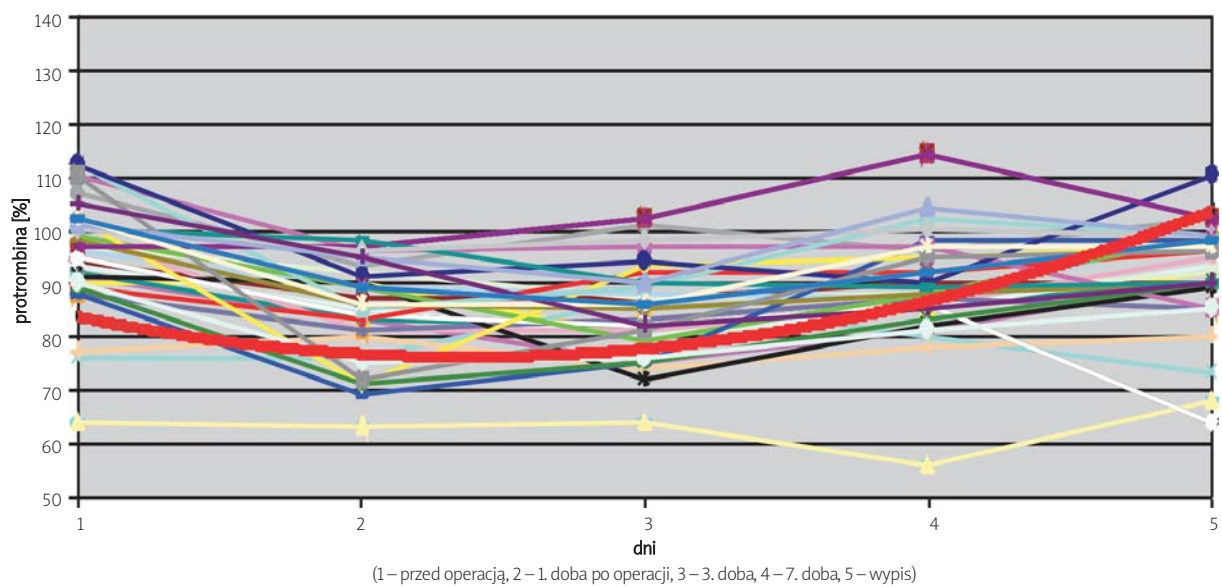
Chirurgia wątroby kształtowała się w ostatnich 50 latach i nadal rozwija się niezwykle dynamicznie. Obecnie w przypadku leczenia nowotworów złośliwych

wątroby ukształtowały się następujące poglądy:

- wyniki leczenia zależą od czasu rozpoznania; wczesne rozpoznanie daje szansę na wyleczenie; opóźnione rozpoznanie pozwala co najwyżej na leczenie paliatywne;
- metodą z wyboru leczenia nowotworów złośliwych wątroby jest resekcja wątroby;



Ryc. 8. Wartość wskaźnika INR



Ryc. 9. Wskaźnik protrombiny

- coraz częściej leczenie chirurgiczne (resekcja) oparte na określonych kryteriach kwalifikacyjnych łączy się z różnymi metodami niszczenia ognisk nowotworowych (metody ablacji fizycznej, radiologii interwencyjnej, leczenie przeciwnowotworowe neoadjuwantowe).

Uwzględnienie tych poglądów pozwala na bardziej agresywne podejście do problemu leczenia chorych.

Taka intensywna terapia możliwa jest w ośrodkach mających odpowiednio wyszkoloną kadrę oraz zaplecze lecznicze (oddziały intensywnej terapii) i techniczne (blok operacyjny, narzędzia, aparatura). Konieczna jest ścisła współpraca ze specjalistami z innych dziedzin – anestezjologii, radiologii, onkologii. Tylko w ten sposób możliwa jest poprawa wyników leczenia chorych na nowotwory złośliwe w wątrobie.

Tab. V. Późne wyniki leczenia, czas obserwacji 12–40 miesięcy

Wznowa bądź nawrót procesu nowotworowego	Krioblacja śródoperacyjna	Resekcja i krioblacja uzupełniająca
pierwotny rak wątroby w marskiej wątrobie	5	–
przerzuty raka do wątroby	–	8

Aby wyjaśnić sposób doboru chorych do grupy będącej przedmiotem badania w dalszej części przedstawiono dane na temat leczenia chorych na nowotwory złośliwe wątroby w klinice.

Chorzy na nowotwory złośliwe wątroby w klinice

W latach 1989–2007 w klinice hospitalizowano 4426 chorych z rozpoznaniem raka wątroby. Od 1995 roku liczba ta zaczęła wzrastać w sposób istotny, osiągając najwyższą wartość w latach 2003–2005 (ryc. 10.).

Leczono 1923 kobiety (43,4%) w wieku 15–90 lat (średnia 58,7 roku) oraz 2503 mężczyzn (56,6%) w wieku 20–90 lat (średnia 58,8 roku). Ponad połowa chorych była w wieku 55–70 lat. Rozkład liczebności w grupach wiekowych przedstawiono na ryc. 11.

U 1599 osób (36,1%) powodem przyjęcia był rak wątroby wywodzący się z komórek wątrobowych (HCC, CHCC lub inne rzadkie postacie raków). W grupie tej w 87,9% przypadków nowotwór rozwinął się w marskiej wątrobie.

U 2827 chorych (63,9%) powodem hospitalizacji były przerzuty z raków innych narządów, głównie jelita grubego. Przerzuty do wątroby raka jelita grubego w grupie nowotworów przerzutowych stanowiły 76,9% przypadków. Główne grupy rozpoznania zaprezentowano w tab. VI.

Na podstawie badań klinicznych i obrazowych (USG, TK) do leczenia operacyjnego zakwalifikowano 2018 chorych (45,5%). Do diagnostyki wykorzystywano również badanie ultrasonograficzne z kontrastem [46]. Wśród operowanych u 1236 wykonano jedną z operacji resekcyjnych – hemihepatektomię, anatomiczną resekcję segmentarną, metastazektomię (resekcję nieanatomiczną), a w 42 przypadkach przeszczepienie wątroby.

U pozostałych 782 chorych ze względu na zaawansowanie procesu nowotworowego resekcja wątroby nie była możliwa i wykonano 480 operacji o charakterze paliatywnym. W 302 przypadkach wykonano wy-

Tab. VI. Rozpoznania

Rozpoznanie	Liczba
nowotwory pierwotne:	1599
• rak wątrobowo-komórkowy (HCC)	1435
• rak z komórek przewodów żółciowych (CHCC)	144
• inne rzadkie nowotwory pierwotne	20
nowotwory przerzutowe:	2827
• przerzuty z raka jelita grubego	2173
• przerzuty z raków innych narządów	654

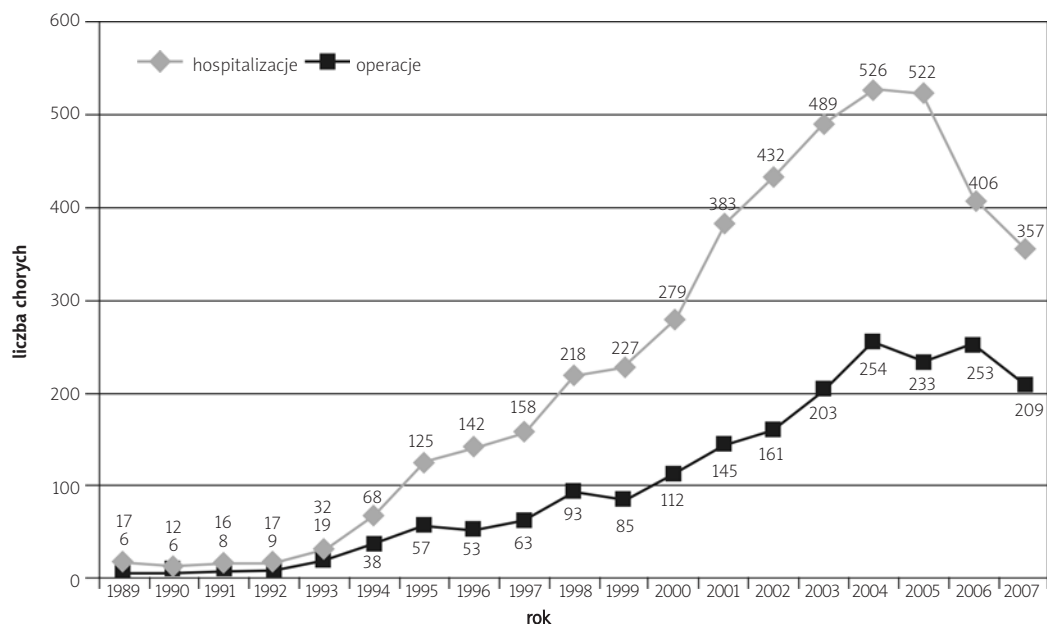
łącznie laparotomię, w czasie której pobierano materiał do ostatecznego badania histopatologicznego (ryc. 12.).

Mając specjalistyczną aparaturę – aparat do termoablacji (RFA, od 2001 roku) i krioblacji (od 2003 roku) – w pewnej grupie chorych rozszerzono wskazania do leczenia operacyjnego. Termoablację i krioblację wykorzystywano przy resekcjach wątroby jako postępowanie uzupełniające, pozwalające na zniszczenie zmian w pozostałym po resekcji miększu wątroby. W niektórych przypadkach termoablacja lub krioblacja śródoperacyjna były jedynym sposobem postępowania.

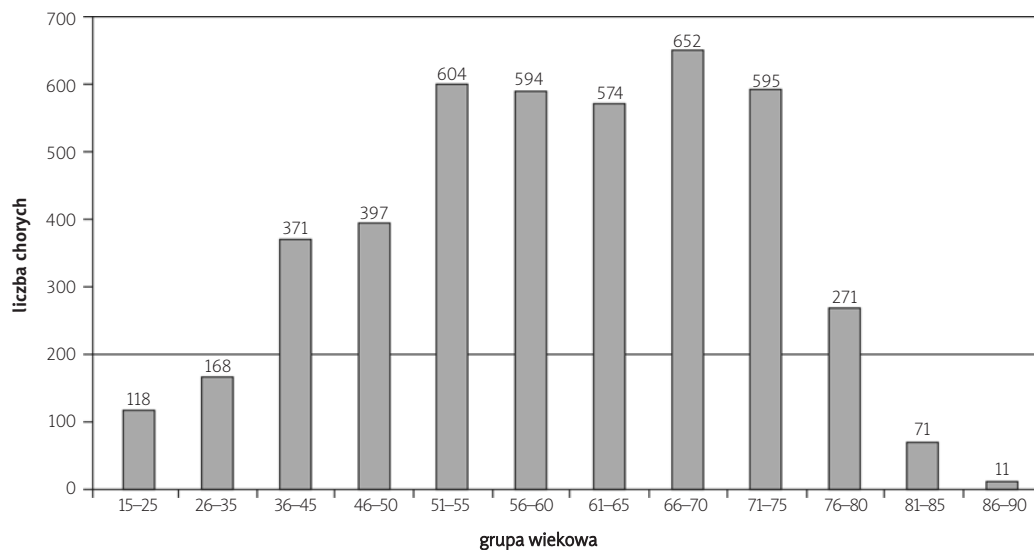
Do leczenia operacyjnego nie zakwalifikowano 2419 (54,5%) osób. U 1048 chorych przeprowadzono różnego rodzaju zabiegi paliatywne (ryc. 13.), natomiast 1371 chorych zdyskwalifikowano od jakiegokolwiek postępowania zabiegowego, kierując ich do dalszego leczenia onkologicznego lub objawowego.

Śmiertelność ogólna wyniosła w całej grupie 210 (4,7%). Po leczeniu operacyjnym zmarło 90 chorych (4,5%), natomiast 120 (4,9%) w grupie chorych nieoperowanych. Od 1994 roku, w którym liczba operowanych z powodu nowotworów wątroby wzrosła dwukrotnie w stosunku do lat 1989–1993, odsetek chorych zmarłych po operacji stale się obniżał, osiągając w 2007 roku wartość 1,9% (ryc. 14.).

Obserwowany spadek śmiertelności pooperacyjnej wynika zarówno ze stanu wyszkolenia zespołu



Ryc. 10. Chorzy hospitalizowani i operowani w klinice w latach 1989–2007 z powodu nowotworów złośliwych wątroby



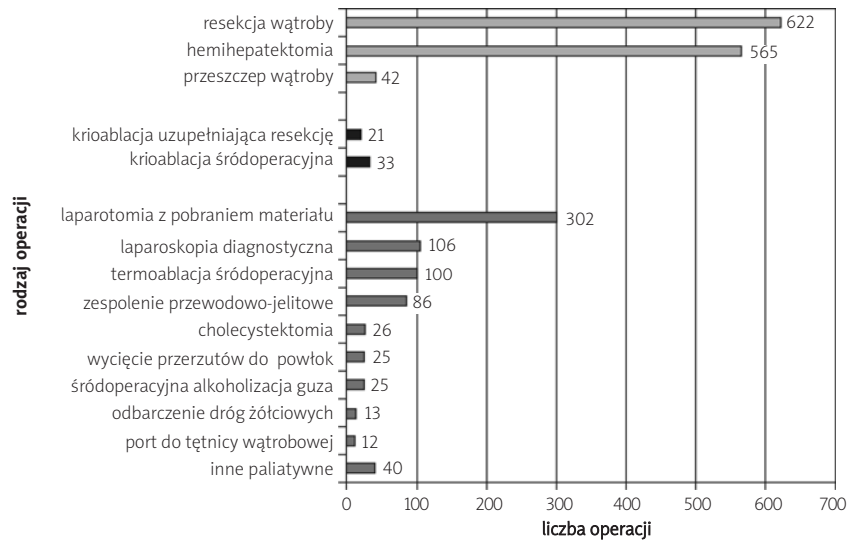
Ryc. 11. Liczba chorych na nowotwór złośliwy wątroby w poszczególnych grupach wiekowych

chirurgicznego (wiedza teoretyczna i praktyczna dotycząca metod operacyjnych oraz leczenia chorych w okresie pooperacyjnym), jak i wyposażenia aparaturowego bloku operacyjnego.

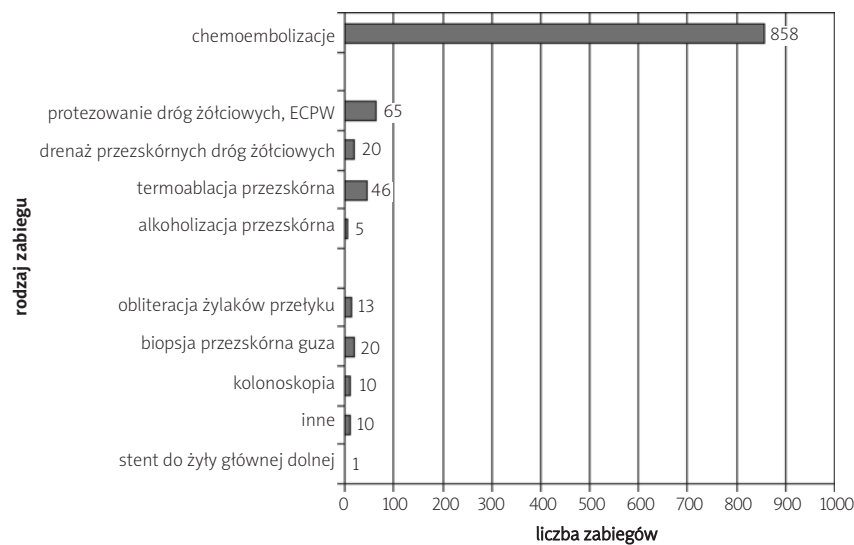
W całej grupie chorych odnotowano 176 istotnych powikłań, co stanowi 3,9% ogółu. W większości powikłania dotyczyły chorych operowanych – 166 (8,3%).

Z powodu powikłań zmarło 55 operowanych (2,7%), najczęściej z powodu niewydolności pozostałego po resekcji miąższu wątroby.

Średni czas leczenia dla całej grupy wynosił 13,2 dnia, dla leczonych zachowawczo 7,6 dnia, a leczonych operacyjnie 20 dni, natomiast średni czas leczenia w grupie chorych zmarłych 15,1 dnia, w tym średni



Ryc. 12. Rodzaje i liczba wykonanych operacji u chorych na nowotwory złośliwe wątroby



Ryc. 13. Rodzaje zabiegów paliatywnych (n=1048) u chorych na nowotwory złośliwe wątroby

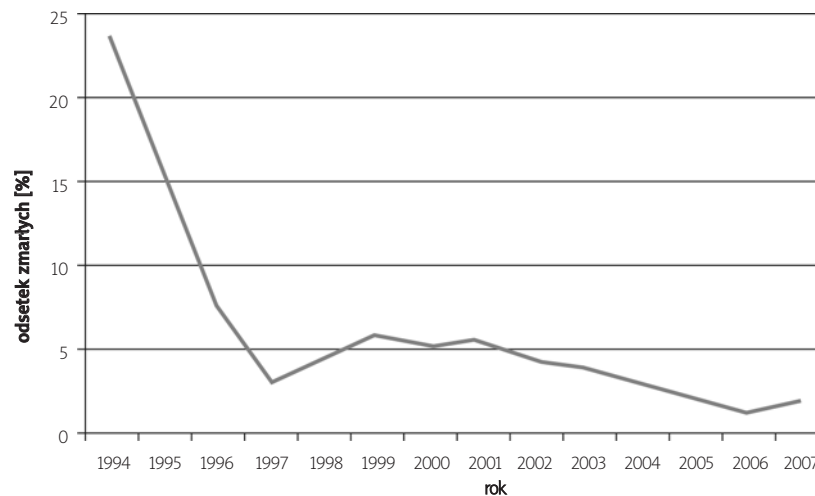
czas leczenia chorych operowanych i zmarłych 23 dni, a chorych zmarłych leczonych zachowawczo 8 dni. Leczenie chorych operowanych, u których wystąpiły powikłania, trwało 31 dni, a bez powikłań 18,4 dnia.

Wyniki leczenia

Odległe wyniki leczenia chorych na nowotwory złośliwe wątroby zależą od bardzo wielu czynników, w tym między innymi od stadium zaawansowania choroby i sposobu leczenia operacyjnego (operacje resekcyjne lub

nieresekcyjne, radykalne lub nieradykalne) czy nieoperacyjnego (zabiegowe leczenie paliatywne, chemioterapia systemowa). Na ryc. 15. zilustrowano przeżywalność chorych na nowotwory złośliwe wątroby (pierwotne, przerzutowe) leczonych w klinice w latach 2000–2005.

Dane dotyczące leczenia chorych w klinice oraz jego wyników są podobne do danych z innych ośrodków zajmujących się chirurgią wątroby. Potwierdzają fakt, że w chwili rozpoznania nowotworu złośliwego wątroby nie więcej niż jedna trzecia chorych



Ryc. 14. Śmiertelność pooperacyjna w latach 1994–2007

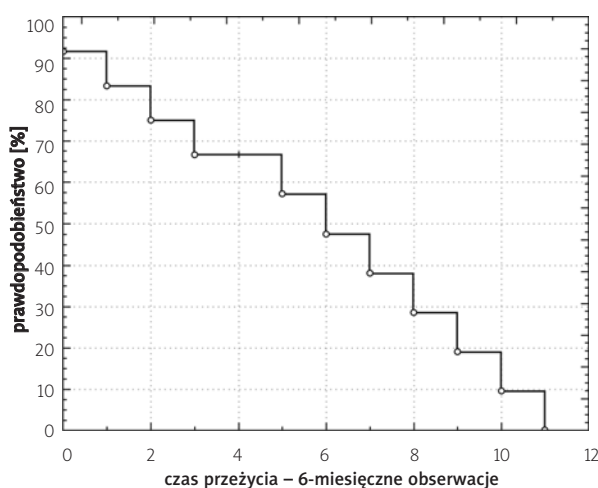
kwalfikuje się do leczenia operacyjnego. Najskuteczniejszą terapią nowotworów złośliwych wątroby jest resekcja wątroby [47–51].

Na tym tle przedstawiona w niniejszej pracy grupa chorych nie jest duża i obejmuje specyficzną grupę osób z nowotworami złośliwymi wątroby leczonych w klinice z wykorzystaniem krioablacji w latach 2003–2007.

Do krioablacji kwalifikowano chorych, u których resekcja wątroby – jako operacja potencjalnie lecząca – nie mogła być wykonana. Innymi słowy, gdyby nie było możliwości wykonania krioablacji, chorzy ci w ogóle nie byłoby rozpatrywani jako nadający się do leczenia operacyjnego. Przy tak dużej grupie chorych leczonych w klinice z powodu nowotworów zło-

śliwych wątroby odpowiednia kwalifikacja chorych do krioablacji wiąże się z wieloma problemami, nie tylko natury diagnostyczno-leczniczej, ale również etycznej. Trudno jest w piśmiennictwie znaleźć prace o charakterze prospektywnym poświęcone tej tematyce. Wobec dostępności wielu (poza resekcją) metod destrukcji ognisk nowotworowych w wątrobie, kwalifikowanie chorych do badań prospektywnych nie jest powszechnie praktykowane.

Kolejny problem związany z kwalifikacją to różnorodność lokalizacji zmian w wątrobie. Punktem wyróżniającym osoby z tej grupy jest przede wszystkim charakter nowotworu złośliwego – pierwotny czy wtórny (przerzutowy). U 17 chorych leczonych przez autorów niniejszej pracy rozpoznano pierwotnego raka wątroby w marskiej wątrobie, natomiast u 37 chorych nowotwór miał charakter przerzutowy (głównie z jelita grubego). Następnymi rozważanymi elementami są lokalizacja zmian i ich stosunek do struktur naczyniowych, liczba i wielkość, określane precyzyjnie na podstawie badań obrazowych. Zmiany były zlokalizowane w lewym, prawym płacie lub na obu płatach wątroby. Wnioski z tych rozważań ułatwiały decyzję – nowotwory pierwotne w marskiej wątrobie kwalifikowano do krioablacji śródoperacyjnej (w 15 na 17 przypadków), dokonując destrukcji nie więcej niż 3 zmian o średnicy do 3 cm lub 1 dużej o średnicy do 5–6 cm. Chorzy ze zmianami wielogniskowymi nie byli rozpatrywani do tego sposobu postępowania. Tylko w 2 przypadkach raka pierwotnego możliwe było wykonanie resekcji wątroby (segmentektomia) z krioablacją zmian w tym samym płacie wątroby.



Ryc. 15. Krzywa przeżywalności chorych na nowotwory złośliwe wątroby w latach 2000–2006

Krioblację śródoperacyjną wykonano również u 18 z 37 chorych z rozpoznanymi przerzutami raka innych narządów, głównie ze względu na niekorzystną lokalizację zmian bądź zbyt małą objętość pozostającego po ewentualnej resekcji miększu wątroby, bądź przebytą w przeszłości resekcją wątroby (4 przypadki).

Do krioblacji uzupełniającej resekcję wątroby zakwalifikowano 21 chorych. Przerzuty do wątroby raka jelita grubego miało 19 osób, a 2 chorych pierwotny guz wątroby. U 6 badanych we wcześniejszym terminie wykonano resekcję wątroby o różnym zakresie, a 7 było poddanych chemioterapii. Można powiedzieć, że w tych przypadkach resekcja wątroby uzupełniona krioblacją stanowiła dalszy etap leczenia – niemożliwy do przeprowadzenia bez krioblacji. Wykonano 21 resekcji wątroby – 9 hemihepatektomii oraz 12 resekcji nieanatomicznych o różnym zakresie. Krioblację przeprowadzono według przyjętego schematu postępowania, opisanego powyżej.

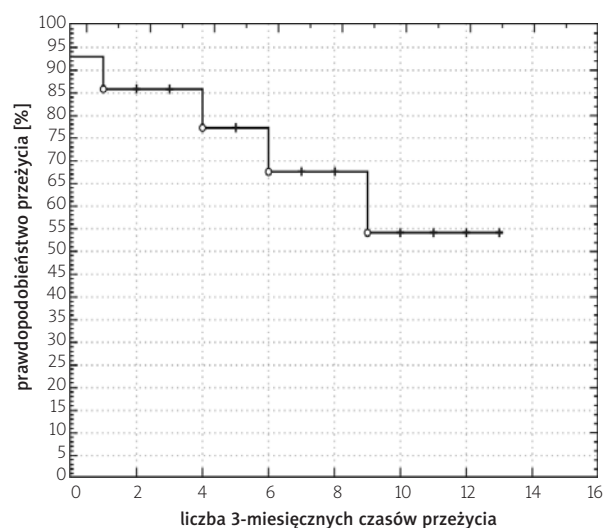
Ważnym elementem brany pod uwagę była kliniczna ocena wydolności wątroby przed operacją. W badanej grupie większość osób kwalifikowano do grupy A według Childa i Pougha, przy czym ocena ta miała znaczenie tylko u chorych z marskością wątroby. Zgodnie z przewidywaniami czynność wątroby uległa przejściowemu upośledzeniu u tych badanych i wymagała intensywnej terapii. Wszyscy chorzy w bezpośrednim okresie po operacji leczenia byli na oddziale intensywnej terapii chirurgicznej. W przypadku monitorowania parametrów biochemicznych (stężenie bilirubiny, albumin, aktywność transaminaz, układ krzepnięcia) przed operacją i po niej nie stwierdzano istotnych odchyśleń od normy, które różniłyby badaną grupę osób od chorych leczonych wyłącznie resekcją. Przejściowy wzrost aktywności transaminaz obserwowano między 1. a 3. dobą po operacji, co może być odpowiedzią na ubytek miększu wątroby na skutek resekcji i destrukcji zmian nowotworowych.

Powikłania mogące wiązać się z krioblacją zaobserwowano u 9 chorych (16,7%). Do najistotniejszych należało krwawienie do jamy brzusznej u 3 chorych z guzem w marskiej wątrobie poddanych krioblacji. Byli oni reoperowani i wykonano im wymuszoną, nieanatomiczną resekcję zmiany. Do tego typu powikłań dochodzi najczęściej podczas usuwania aplikatora ze zmiany poddawanej ablacji. Również w piśmiennictwie opisuje się takie powikłania [52]. W dwóch przypadkach w miejscu ablacji doszło do powstania ropnia i konieczności ich drenowania. Żaden chory z prezentowanej grupy nie zmarł w okresie pooperacyjnym. Czas

pobytu chorych nie różnił się od średniego czasu hospitalizacji chorych leczonych operacyjnie z powodu nowotworów złośliwych wątroby i wynosił średnio 18 dni (11–69 dni).

Badania kontrolne osób poddanych krioblacji prowadzone są w odstępach 6-miesięcznych. Ich celem jest monitorowanie stanu chorych pod kątem efektu zabiegu. Obejmują one badanie kliniczne, oznaczenie parametrów czynności wątroby oraz badania obrazowe, zwłaszcza USG (we własnej pracowni). Podobne badania prowadzą inni autorzy [53–55]. Najdłuższy czas obserwacji wynosi 40, natomiast najkrótszy 12 miesięcy. Na badanie nie zgłosiło się 12 chorych (22,2%). Tak jak przedstawiono to w wynikach, u pewnej liczby chorych doszło do nawrotu (bądź wznowy) zmian, czego można było się spodziewać. Powodem wznowy mogła być również nieskuteczna ablacja. Można to określić na podstawie badania USG. Zmiana poddana skutecznej destrukcji ulega inwolucji, tworzy się dobrze widoczna blizna pozbawiona unaczynienia. Zmiany nawrotowe w obrazie USG pojawiają się w innych miejscach. Trzech chorych leczono operacyjnie (wycięcie miejscowe), a 10 zachowawczo (chemoembolizacja w raku pierwotnym, chemioterapia systemowa w zmianach przerzutowych). Zmarło 5 osób (9,2%) w 11–26 miesięcy po operacji, głównie z powodu powikłań marskości wątroby.

Jednym z ważnych celów okazuje się ustalenie średniego czasu przeżycia w tej specyficznej grupie chorych. Próba taka została podjęta, ale nie jest ona całkowicie miarodajna ze względu na niezakończony



Ryc. 16. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia według Kaplana-Meiera

czas obserwacji. Na obecnym etapie wynika z niej jednak, że po 36 miesiącach od operacji (zastosowania krioablacji) w materiale autorów prawdopodobieństwo przeżycia sięga 55%. Gdyby te obserwacje się potwierdziły można by sądzić, że zastosowanie krioablacji w specyficznej grupie chorych warte jest ze wszęch miar zastosowania (ryc. 16.).

Wnioski

Krioablacja jest bezpieczną i skuteczną metodą destrukcji złośliwych nowotworów pierwotnych i przerzutowych wątroby. Jej resekcja uzupełniona krioablacją zmian w pozostającym po resekcji miększu pozwala na zakwalifikowanie do leczenia operacyjnego większej liczby chorych. Krioablacja śródoperacyjna wykonywana w czasie laparotomii u chorych na nowotwór złośliwy wątroby okazuje się skutecznym sposobem niszczenia ognisk nowotworowych w wybranej grupie chorych.

Praca powstała w trakcie realizacji programu badawczego nr 6 P05C 049 21 pod tytułem „Poprawa wyników leczenia przerzutowych i pierwotnych nieoperacyjnych zmian nowotworowych w wątrobie poprzez zastosowanie metody destrukcji zmian przy użyciu ciekłego azotu (krioterapia)” finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Piśmiennictwo

1. Bismuth H, Majno PE. Hepatobiliary surgery. *J Hepatol* 2000; 32 (1 Suppl A): 228-4.
2. Couinaud C. Dorsal sector of the liver. *Chirurgie* 1998; 123: 8-15.
3. Couinaud C. The paracaval segments of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1994; 2: 145-51.
4. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J i wsp. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42: 98-106.
5. Alsowmely AM, Hodgson HJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinomalimentary. *Pharmacol Therapeut* 2002; 16: 1-5.
6. Livraghi T. Guidelines for treatment of liver cancer. *Eur J Ultrasound* 2001; 13: 167-76.
7. Heriot AG, Karanjia ND. A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 371-80.
8. Poon RT. Recent advances in techniques of liver resection. *HPB* 2007; 9: 83-6.
9. Christophi CH, Muralidharan V. Chronic liver diseases: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous laser hyperthermia. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 548-52.
10. Ho YH, Ooi LL. Recent advances in the total management of colorectal cancer. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32: 143-4.
11. Kemp W, Pianko S, Nguyen S i wsp. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 873-81.
12. Małkowski P, Pacholczyk M, Łągiewska B i wsp. Rak wątrobowo-komórkowy – epidemiologia i leczenie. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 731-40.
13. Yeung YP, Lo CM, Liu CL i wsp. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1995-2004.
14. Abdalla EK, Vauthey JN. Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2679-81.
15. Facciuto M, Koneru B, Rocca J i wsp. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1383-91.
16. Fisher RA, Maroney TP, Fulcher AS i wsp. Hepatocellular carcinoma: strategy for optimizing surgical resection, transplantation and palliation. *Clin Transplant* 2002; 16 (Suppl 7): 52-8.
17. Furrer K, DeOliveira ML, Graf R, Clavien PA. Improving outcome in patients undergoing liver surgery. *Liver Int* 2007; 27: 26-39.
18. Huang A, McCall JM, Weston MD i wsp. Phase I study of percutaneous cryotherapy for colorectal liver metastasis. *Br J Surg* 2002; 89: 303-10.
19. Huang GT, Lee PH, Tsang YM i wsp. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36-42.
20. Huo TI, Huang YH, Wu JC i wsp. Sequential transarterial chemoembolisation and percutaneous acetic acid injection therapy versus repeated percutaneous acetic acid injection for unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Oncol* 2003; 14: 1645-53.
21. Ikeda M, Okada S, Ueono H i wsp. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 322-6.
22. Korniluk J, Wcisło G, Nurzyński P i wsp. Chemioterapia lokoregionalna pierwotnych i wtórnych nowotworów złośliwych wątroby – przegląd literatury. *Współcz Onkol* 2002; 6: 234-41.
23. Lau WY, Leung TW, Yu SC i wsp. Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma: a review and look into the future. *Ann Surg* 2003; 237: 171-9.
24. Nordlinger B, Peschard F, Malafosse R. Resection of liver metastases from colorectal cancer – how can we improve results? *Colorectal Dis* 2003; 5: 515-7.
25. Ohto M, Yoshikawa M, Saisho H i wsp. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Surg* 1995; 19: 42-6.
26. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS i wsp. Combined resection and radiogrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1059-69.
27. Weber S, Lee FT Jr. Expanded treatment of hepatic tumors with radiofrequency ablation and cryoablation. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19 (11 Suppl 4): 27-32.
28. Wright AS, Mahvi DM, Haemmerich DG, Lee FT Jr. Minimally invasive approaches in management of hepatic tumors. *Surg Technol Int* 2003; 11: 144-53.

29. Yao P, Morris D. Radiofrequency assisted liver resection: review of the literature and our experience. *HPB (Oxford)* 2006; 8: 248-54.
30. Fusai G, Davidson BR. Management of colorectal metastases. *Colorectal Dis* 2003; 5: 2-23.
31. Cuschieri A, Crosthwaite G, Shimi S i wsp. Hepatic cryotherapy for liver tumors. Development and clinical evaluation of a high-efficiency insulated multineedle probe system for open and laparoscopic use. *Surg Endosc* 1995; 9: 483-9.
32. Dick EA, Taylor-Robinson SD, Thomas HC, Gedroyc WM. Ablative therapy for liver tumors. *Gut* 2002; 50: 733-9.
33. Heslin MJ, Medina-Franco H, Parker M i wsp. Colorectal hepatic metastases. Resection, local ablation and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. *Arch Surg* 2001; 136: 318-23.
34. Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamuleau RA i wsp. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 331-47.
35. Ng KK, Lam CM, Poon RT i wsp. Thermal ablative therapy for malignant liver tumors: A critical appraisal. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 616-29.
36. Cooper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* 1963; 268: 743-9.
37. Hänsler J, Neureiter D, Strobel D i wsp. Cellular and vascular reactions in the liver to radiofrequency thermo-ablation with wet needle applicators. Study on juvenile domestic pigs. *Eur Surg Res* 2002; 34: 357-63.
38. Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, Wobbles T. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg* 2001; 88: 844-9.
39. Saliken JC, McKinnon G, Gray RR i wsp. Liver cryosurgery with curative intent: can we realize the promise? *Can Assoc Radiol J* 1999; 50: 295-7.
40. Benzoni E, Lorenzin D, Favero A i wsp. Liver resection for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of factors associated with improved prognosis. The role of clinical, pathological and surgical related factors. *Tumori* 2007; 93: 264-8.
41. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr i wsp. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. A critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227: 566-71.
42. Patrzalek D, Chudoba P, Szyber P i wsp. 10 lat doświadczeń własnych w chirurgicznym leczeniu guzów złośliwych wątroby. *Współcz Onkol* 2000; 1: 18-20.
43. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival following hepatic resection in metastatic colorectal cancer: A population-based study. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, 2007, Abstract No: 311.*
44. Fisher RA, Maluf D, Cotterell AH i wsp. Non-resective ablation therapy for hepatocellular carcinoma: effectiveness measured by intention-to-treat and drop out from liver transplant waiting list. *Clin Transplant* 2004; 18: 502-12.
45. Krawczyk M. Risk of synchronous and metachronous liver resection for colorectal cancer metastases. *Przegl Lek* 2000; 57 (Suppl 5): 40-2.
46. Lechowicz R. Badanie ultrasonograficzne z zastosowaniem środka kontrastowego II generacji SonoVue jako małoinwazyjna metoda diagnostyczna zmian ogniskowych w wątrobie. *Wideochirurgia* 2007, 2 (supl. 1), 51, 28-29.
47. Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR i wsp. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2008; 247: 282-7.
48. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 193-200.
49. Noguera Aguilar JF, Vicens Arbona JC, Soriano Morales R i wsp. Liver resection in metastatic colorectal cancer: a multidisciplinary approach. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 786-93.
50. Nyckowski P, Krawczyk M, Zieniewicz K i wsp. Resekcja wątroby z powodu ognisk nowotworowych. W: Wybrane zagadnienia z chirurgii. Wiechowski S (red.). Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego, Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 1995.
51. Wróblewski T, Skalski M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Nuckowski P, Krawczyk M. Resekcje laparoskopowe guzów wątroby – możliwości ograniczenia i perspektywy. *Wideochirurgia* 2007, 2 (supl. 1), 12, 8-9.
52. Yan DB, Clingan PH, Morris DL. Hepatic cryotherapy and regional chemotherapy with or without resection for liver metastases from colorectal carcinoma: how many are to many? *Cancer* 2003; 98: 320-30.
53. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 201-8.
54. Rahausen F, Cuesta MA, Borgstein P i wsp. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 230: 31-7.
55. Poon RT, Fan ST, Tsang HF, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeons perspective. *Ann Surg* 2002; 235: 466-86.