

Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsspital Zürich

M. Hübner, L. McCormack, P.-A. Clavien

## Chirurgische Therapie von Lebertumoren: Resektion vs. Ablation

Surgical Therapy of Liver Tumors: Resection vs. Ablation

### Zusammenfassung

Bis vor einigen Jahren war die chirurgische Resektion die einzige Behandlungsmöglichkeit von primären und metastatischen Lebertumoren. Bei Diagnosestellung ist die Mehrzahl der Patienten allerdings nicht operabel. Gründe für Inoperabilität sind: Systemische Metastasierung, ausgedehnter intrahepatischer Tumorbefall, ein ungenügendes Restlebertervolumen und Inoperabilität aufgrund schwerwiegender Begleiterkrankungen. Für die Behandlung primär irresektabler Tumoren sind neue Strategien entwickelt worden. Zum Downstaging («downsizing») werden die transarterielle Chemoembolisation oder die Verfahren der lokalen Tumorablation, nämlich Ethanol-Injektion, Kryochirurgie und Radiofrequenzablation, eingesetzt. Die unilaterale Pfortaderembolisation resultiert in einer Hypertrophie der kontralateralen Hemileber und ermöglicht die Resektion bei Patienten mit zuvor irresektablen Tumoren. Eine weitere Option ist die Lebertransplantation bei Leberzirrhose und früh erkanntem Hepatozellulärem Karzinom (HCC). Bei kolorektalen Lebermetastasen (CRM) wird die neoadjuvante Chemotherapie zum präoperativen Downstaging eingesetzt. Chemoembolisation, Ethanolinjektion und Lebertransplantation sind dagegen keine etablierten Verfahren für Patienten mit CRM.

Bislang gibt es keine standardisierten Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit irresektablen primären oder metastatischen Lebertumoren. In dieser

Übersicht stellen wir die unterschiedlichen in der Literatur beschriebenen Strategien vor und leiten daraus unser Behandlungskonzept für Patienten mit Lebertumoren ab.

**Schlüsselwörter:** Leberresektion – Ablation, lokale – Hepatozelluläres Karzinom – Metastasen, kolorektale – neoadjuvant

### Therapie und Handlungskonzept beim Hepatozellulären Karzinom

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) steht mit steigender Tendenz an 5. Stelle der Krebserkrankungen weltweit [1, 2]. Symptome treten erst spät im Krankheitsverlauf auf und sind meist unspezifisch, sodass die Diagnose in der Regel spät gestellt wird. Unbehandelt überleben die Patienten nur wenige Monate [3]. Die Auswahl der jeweils besten Therapieoption richtet sich nach Tumorstadium, Leberfunktion, Grunderkrankung und Allgemeinzustand [4].

#### Kurative Resektion

Die chirurgische Tumorentfernung stellt beim operablen Patienten ohne Metastasen nach wie vor die beste Behandlungsoption

Abkürzungen: HCC – Hepatozelluläres Karzinom, CRM – kolorektale Metastasen, TACE – transarterielle Chemoembolisation, TPL – Transplantation, 5-JÜR – 5-Jahres-Überlebensrate, HBV/HCV – Hepatitis-B-Virus/Hepatitis-C-Virus, CEA – Carcinoembryonales Antigen

dar. Die primäre Resektabilität liegt bei 44–86% der nicht zirrhotischen Patienten. Die Resektion kann gegebenenfalls auch zweizeitig durchgeführt werden («two-stage hepatectomy»), wobei die grosse Regenerationsfähigkeit der Leber ausgenutzt wird. Die bei der initialen Resektion noch verbliebenen Tumoranteile können nach Hypertrophie der Restleber in einem 2. Schritt entfernt werden. Die Mortalität konnte an spezialisierten Zentren durch Verbesserung von Diagnostik, chirurgischer Technik und Intensivmedizin auf <3% reduziert werden [5]. Die publizierte perioperative Morbidität liegt bei 19–51% und hängt hauptsächlich ab von der zugrundeliegenden Leberkrankheit und der präoperativen Leberfunktion. Interessanterweise ist die 5-JÜR nach Resektion auch bei Patienten mit zirrhotischer Leber bei etwa 45%. Fortgeschrittenes Alter stellt nach neueren Arbeiten keine Kontraindikation gegen eine Leberresektion dar [6, 7]. Eine schlechte Prognose ist assoziiert mit Irresektabilität, multiplen Herden, Tumor > 5 cm, AFP > 2000 ng/ml, Tumor-positivem Resektionsrand, Gefässeinbruch, fortgeschrittenem Tumorstadium und Lymphknotenmetastasen. Bei fortgeschrittener Lebererkrankung (Child B/C) sollte wegen deutlich erhöhter Mortalität keine Resektion vorgenommen werden [8].

#### Neoadjuvante Behandlung

Ziel des Pfortaderverschlusses ist eine Atrophie der befallenen Hemileber mit gleichzeitiger Hypertrophie des verbleibenden Leberanteils, wenn dieser initial zu klein ist (< 25% bzw. < 40% bei relevanter Leberfunktionsstörung), um eine suffi-

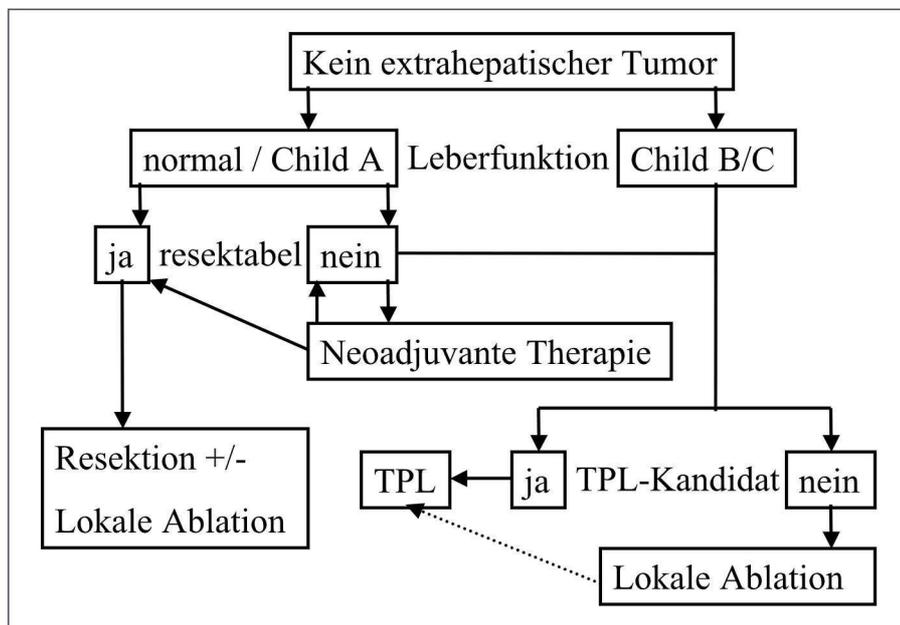


Abb. 1: Behandlungskonzept beim Hepatozellulären Karzinom

ziente postoperative Leberfunktion zu garantieren. Es resultiert eine geringere Morbidität bei unverändertem Langzeitüberleben [9–11]. Die volumetrische Messung erfolgt durch Computertomographie oder Magnetresonanztomographie. Die Pfortader kann interventionell-radiologisch verschlossen oder operativ ligiert werden. Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) wird durch selektive Applikation von thrombogenen Agenzien ein Schrumpfen der reich vaskularisierten Tumorherde erzielt. Bei teils widersprüchlichen Resultaten konnte eine systematische Übersichtsarbeit einen Überlebensvorteil bei präoperativ angewandeter TACE nachweisen [3]. Weder systemische noch selektive Chemotherapie konnten bislang einen positiven Effekt auf das Langzeitüberleben zeigen und sollten daher nur im Rahmen von kontrollierten Studien angewendet werden.

### Lokale Ablation

Irresektable Tumoren sind entweder allein oder in Kombination mit der Resektion die Domäne der lokal ablativen Verfahren. Die Ethanolinjektion ist eine Form der toxischen Tumorzellzerstörung, leicht anzuwenden und preisgünstig. Sie wird von vielen Autoren als perkutane Standardthe-

rapie angesehen [12]. Allerdings ist die Rezidivrate auch bei repetitiver Anwendung hoch. Bei der Kryochirurgie wird eine durch flüssigen Stickstoff auf  $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlte Sonde zumeist intraoperativ unter Ultraschallkontrolle in das Tumorzentrum platziert, wo es dann zu Zellzerstörung und Mikrothrombosierung kommt. Hauptkomplikationen sind das sogenannte «Kryoschock-Phänomen» ( $< 1\%$ ), Hypothermie, Blutung («cracking of the iceball») und Koagulopathie. Möglicherweise können Blutungskomplikationen durch vorherige TACE reduziert werden [13]. Ob die Erfolgsrate nach alleiniger Kryotherapie der Resektion wirklich vergleichbar ist [14], muss noch durch weitere Studien geklärt werden. Zerstörung durch Hitze ist das Wirkprinzip der Radiofrequenzablation: Über eine in das Tumorzentrum inserierte und dort aufgefächerte Metall-Elektrode wird Wechselstrom appliziert, welcher Hitze generiert. Die Tumorerstörung kann «online» unter sonographischer Kontrolle mitverfolgt werden. Bei kleinen Tumoren sind Komplikations- und Rezidivrate niedriger als bei der Kryochirurgie [15]. Im Vergleich zur Ethanolinjektion wurden weniger Rezidive beobachtet, bei allerdings unverändertem Langzeitüberleben [16].

### Lebertransplantation

Bei Patienten mit ausgedehntem Tumorbefall oder stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Transplantation die einzige kurative Behandlungsoption. Vorteile sind die gleichzeitige «Therapie» der Grundkrankheit und der portalen Hypertension sowie die Mitentfernung von evtl. bereits vorliegenden intrahepatischen Mikrometastasen. Nachteile sind die oft lange Wartezeit und die postoperative Immunsuppression, die Tumorrezidive und ein Wiederauftreten der Grundkrankheit (v. a. HCV, HBV) begünstigt. Auf eine primäre Resektion vor geplanter Transplantation sollte wegen erhöhter Mortalität und Rezidivhäufigkeit sowie schlechterem Langzeitüberleben verzichtet werden [17]. Unter strikter Anwendung der Mailand-Kriterien ( $< 5\text{ cm}$ ,  $< 3$  Herde) sind die Resultate vergleichbar mit der Transplantation bei Patienten ohne Karzinombefall der Leber [18, 19]. Gegenwärtig wird über eine Ausweitung der Mailand-Kriterien sowie über den Einsatz der Lebendleberspende bei HCC kontrovers diskutiert.

### Algorithmus bei HCC

Die kurative Resektion ist an unserem Zentrum der Goldstandard in der Therapie bei HCC. Die Resektabilität kann durch neoadjuvante Behandlung erweitert werden. Bei disseminiertem Befall favorisieren wir bei fehlenden Ausschlusskriterien eine Lebertransplantation, wobei die Lebendleberspende eine attraktive Variante darstellt. Alternativ stehen die verschiedenen interventionellen Techniken der lokalen Ablation zur Verfügung, die z.T. hervorragende Resultate erbringen. Dennoch muss ihr genauer Stellenwert noch durch weitere prospektive randomisierte Studien geklärt werden.

### Therapie und Handlungskonzept bei kolorektalen Lebermetastasen (CRM)

Die häufigsten malignen Lebertumoren sind Metastasen, zumeist von kolorektalen Karzinomen. Bei 15–20% der Patienten treten diese Metastasen synchron, d.h. bei Diagnosestellung des Primärtumors auf, bei 40% entwickeln sie sich erst im Verlauf

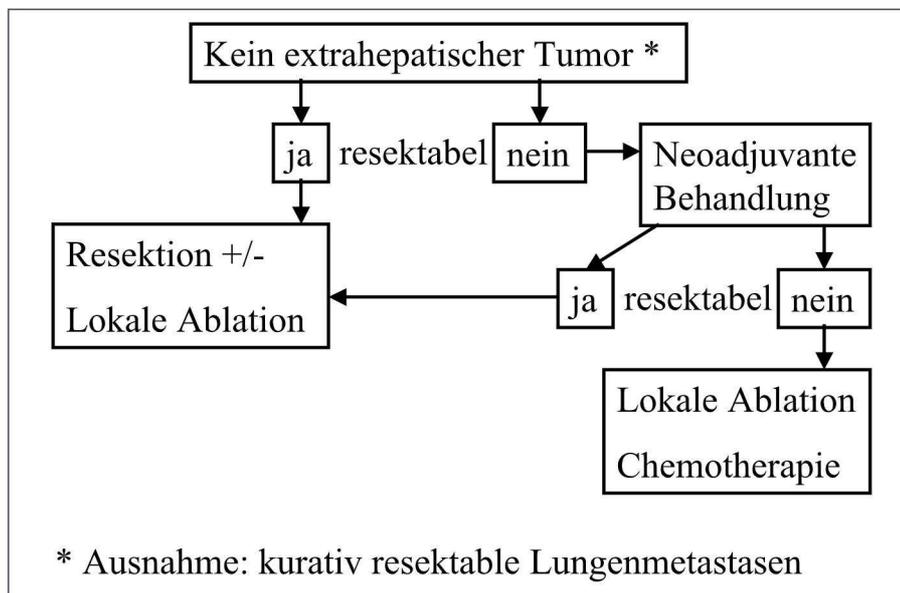


Abb. 2: Behandlungskonzept bei kolorektalen Lebermetastasen

(metachron), bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten sind noch weitere Organe befallen [20–22]. Eine Resektion ist nur in 10–20% möglich. Gründe dafür sind ausgedehnter Tumorbefall, Invasion vitaler Strukturen sowie eine drohende postoperative Leberinsuffizienz bei eingeschränkter Leberfunktion und/oder notwendiger Resektion von > 75% der Leber.

### Kurative Resektion

Der Goldstandard in der Therapie von CRM bleibt die chirurgische R0-Resektion mit einer Mortalität von 3% und einer 5-JÜR von 37% [8]. Die Rezidivhäufigkeit liegt bei 60–70%, negative Prädiktoren sind > 5 Metastasen, Tumoren > 5 cm, mesenterialer Lymphknotenbefall bei der Resektion des Primärtumors, CEA > 200 ng/ml sowie ein kurzes krankheitsfreies Intervall [8]. Auch bei CRM kann eine «two-stage hepatectomy» bei selektionierten Patienten mit gutem Überleben durchgeführt werden [23].

### Neoadjuvante Behandlung

Durch systemische Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin konnte bei 14% der initial irresektablen Tumoren eine kurative Resektion erfolgen. Die 5-JÜR entsprach mit 35% der Rate bei primär resektablen Tumoren [24, 25]. Auch durch selektive Applikation der Chemotherapeutika über einen in die A. hepa-

tica eingelegten Katheter konnte eine erhöhte Resektabilität erreicht werden [26]. Daher haben wir in Zürich eine weltweite Vergleichsstudie dieser beiden Ansätze ini-

tiert. Nach vorherigem Pfortaderverschluss und konsekutiver Augmentation der verbleibenden Hemileber konnte bei 63% der Patienten mit CRM im Anschluss eine kurative Resektion mit vergleichbarem Überleben wie bei primär resektablen Metastasen durchgeführt werden [10, 27].

### Lokale Ablation

Die lokal ablativen Verfahren werden – zu meist integriert in multimodale Behandlungskonzepte – mit guten Erfolgen in kurativer wie palliativer Intention eingesetzt. Die Anwendung erfolgt intraoperativ oder auch perkutan. Bei der perkutanen Applikation bleiben allerdings bei 15% weitere Metastasen und ein Peritonealbefall undiagnostiziert [28]. Bei der Kryotherapie liegt die Morbidität abhängig von Anzahl und Größe der behandelten Tumorherde sowie von der Anzahl der Frierungs-Tauungs-Zyklen bei 8–59% bei einer Mortalität von 0–8%. Auch die Rezidivrate liegt in den meisten vorliegenden Arbeiten höher als bei der Radiofrequenzablation. Klare Vor-

### Key messages

- Die Behandlung von malignen Lebertumoren kann an Zentrumsspitalern mit hohen Fallzahlen mit niedriger Morbidität, Mortalität und gutem Langzeitüberleben durchgeführt werden.
- Die individuelle Strategie wird durch ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Chirurgen, Hepatologen, Onkologen und interventionellen Radiologen festgelegt.
- Goldstandard in der Therapie ist und bleibt vorerst die chirurgische R0-Resektion.
- Ähnlich gute Resultate wie die Resektion erzielen bei ausgewählten Patienten die lokal-ablativen Techniken, deren genauer therapeutischer Stellenwert noch durch weitere Studien untersucht werden muss.

### Lernfragen

1. Beim Hepatozellulären Karzinom (HCC)
  - a) liegt die primäre Resektabilität bei nur 10–20%.
  - b) ist die neoadjuvante Chemotherapie Goldstandard bei nicht resektablen Tumoren.
  - c) kann eine Lebertransplantation in kurativer Intention geplant werden.
  - d) hat die Kryochirurgie niedrigere Komplikationsraten als die Radiofrequenzablation.
  - e) sind Resektion und lokale Ablation bei resektablen Tumoren gleichwertig.
2. Kolorektale Metastasen (CRM)
  - a) sind nach dem HCC die häufigsten malignen Lebertumoren.
  - b) sollten bei Patienten > 65 Jahre nicht mehr reseziert werden.
  - c) treten zu > 75% synchron mit dem Primärtumor auf.
  - d) sprechen nicht auf selektive Chemotherapie an.
  - e) haben bei R0-Resektion eine 5-JÜR von 37%.

teile hat die Methode bei einer Tumorgröße >5 cm [29] und bei Behandlung von Tumorrezidiven am Resektionsrand [30]. In der einzigen dazu bisher veröffentlichten prospektiven randomisierten Studie resultieren aus dem alleinigen Einsatz der Kryotherapie vergleichbare 5-JÜR wie bei operierten Patienten (44 vs. 36%) [31]. Dagegen wird die Morbidität bei der Radiofrequenzablation in den meisten Arbeiten mit 2–13% niedriger angegeben, die publizierte Mortalität bewegt sich zwischen 0–4% [28]. Während die Rezidivrate bei kleinen Tumoren sehr niedrig ist, liegt sie bei grossen Herden deutlich höher als bei der Kryochirurgie [15, 32]. Ausserdem ist die repetitive Anwendung bei grossen Tumoren sehr zeitraubend.

### Algorithmus bei CRM

Primär resektable Tumoren werden an unserem Zentrum operiert oder bei aus medizinischen Gründen inoperablen Patienten ablatiert. Zur Vergrösserung der Restleber wird bei ausgewählten Patienten ein präoperativer Pfortaderverschluss durchgeführt, die Resektabilität kann durch lokal oder systemisch applizierte Chemotherapie erhöht werden.

Die adjuvante oder palliative Behandlung erfolgt nach ähnlichen Prinzipien und wird grundsätzlich interdisziplinär abgestimmt.

### Summary

A few years ago surgical resection was the only treatment modality for primary and metastatic liver tumors. However, most of the liver tumors are diagnosed at advanced stage and are unresectable. Criteria for unresectability are: uncontrolled extrahepatic disease, extensive intrahepatic tumor growth, insufficient remnant liver volume and severe comorbid disease.

Several therapeutic strategies have been developed to deal with primarily unresectable tumors. A downstaging («downsizing») of hepatocellular carcinoma (HCC) can be reached by transarterial chemoembolisation (TACE) or local tumor ablation using ethanol injection, cryosurgery and radiofrequency.

Preoperative unilateral portal vein embolization resulting in hypertrophy of the remnant liver volume permits to resect some patients with former unresectable liver tumors. Furthermore, liver transplantation is an option for patients with early stage HCC and liver cirrhosis. Preoperative downstaging of colorectal metastases can be achieved with neoadjuvant chemotherapy, whereas TACE, ethanol injection and liver transplantation are not established options for these patients.

So far, there are no standardized guidelines for the treatment of patients with unresectable primary or metastatic liver tumors. In this review we aim to describe the different approaches suggested in the literature and to present our algorithms for the management of patients with liver tumors.

**Key words:** liver resection – ablative therapies – hepatocellular carcinoma – colorectal metastasis – neoadjuvant

### Résumé

La résection chirurgicale était jusqu'il a quelques années la seule possibilité de traitement des tumeurs hépatiques primaires ou métastatiques. Lorsque le diagnostic est posé, la plupart des patients ne sont pas opérables. Les raisons en sont une extension extra- ou intrahépatique étendue, la proximité de la tumeur d'une structure vitale (bifurcation de la veine porte, confluence des veines hépatiques), une fonction hépatique diminuée et une inopérabilité générale. Les tumeurs non résécables peuvent être traitées par des techniques d'ablation locale. Par ailleurs, un grand nombre de traitements adjuvants ont été développés et ont trouvés leur place dans la pratique quotidienne. Le but de ces traitements est d'augmenter la résectibilité pour permettre une résection curative dans un second temps. Ceci peut s'obtenir d'une part par un «downstaging» respectivement un «downsizing» de la masse tumorale ou par une augmentation de la réserve de fonction hépatique. En présence de carcinome hépatocellulaire, les

traitements adjuvants sont les suivants: chimioembolisation transartérielle et occlusion d'une branche de la veine porte pour augmenter le volume hépatique résiduel et ablation locale de la tumeur par injection d'éthanol, par cryothérapie et par radiofréquence. D'autre part, il existe la possibilité d'une transplantation hépatique si les exigences requises sont remplies. En cas de métastases hépatiques colorectales, la chimiothérapie adjuvante est une option thérapeutique alors que la chimioembolisation transartérielle, l'injection d'éthanol et la transplantation hépatique ne rentrent pas en ligne de compte.

Il n'existe pas de directives claires acceptées dans le monde entier pour ces divers modes de traitement complémentaire qui se complètent partiellement tant en ce qui concerne la thérapie initiale que pour les récidives. Ce travail de revue présente les diverses méthodes, les compare entre elles et propose un algorithme pour la pratique quotidienne.

**Mots clés:** carcinome hépatocellulaire – métastases colorectales – chimioembolisation transartérielle – transplantation – survie à 5 ans – virus de l'hépatite B/C – antigène carcino-embryonnaire

### Korrespondenzadresse

Prof. P.-A. Clavien  
Direktor der Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

E-Mail: [clavien@chir.unizh.ch](mailto:clavien@chir.unizh.ch)

1. Richtig: c  
2. Richtig: e

**Bibliographie**

1. El-Serag, H.B. and A.C. Mason, Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*, 1999. 340(10): p. 745-50.
2. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 1999. 80(6): p. 827-41.
3. Llovet, J.M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42.
4. Wildi, S., et al., Critical evaluation of the different staging systems for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2004. 91(4): p. 400-8.
5. Poon, R.T., et al., Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg*, 2001. 234(1): p. 63-70.
6. Bismuth, H., Hepatocellular carcinoma in the elderly: results of surgical and nonsurgical management. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(9): p. 2336-7.
7. Hanazaki, K., et al., Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. *J Am Coll Surg*, 2001. 192(1): p. 38-46.
8. Fong, Y., et al., Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999. 230(3): p. 309-18; discussion 318-21.
9. Wakabayashi, H., et al., Is preoperative portal vein embolization effective in improving prognosis after major hepatic resection in patients with advanced-stage hepatocellular carcinoma? *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2384-90.
10. Azoulay, D., et al., Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 2000. 231(4): p. 480-6.
11. Farges, O., et al., Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg*, 2003. 237(2): p. 208-17.
12. Bruix, J., et al., Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2001. 35(3): p. 421-30.
13. Clavien, P.A., et al., Cryosurgery after chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *J Gastrointest Surg*, 2002. 6(1): p. 95-101.
14. Choti, M.A., Surgical management of hepatocellular carcinoma: resection and ablation. *J Vasc Interv Radiol*, 2002. 13(9 Pt 2): p. S197-203.
15. Pearson, A.S., et al., Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*, 1999. 178(6): p. 592-9.
16. Lencioni, R.A., et al., Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003. 228(1): p. 235-40.
17. Adam, R., et al., Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg*, 2003. 238(4): p. 508-18; discussion 518-9.
18. Bismuth, H., et al., Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transplant Proc*, 1993. 25(1 Pt 2): p. 1066-7.
19. Mazzaferro, V., et al., Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996. 334(11): p. 693-9.
20. Steele, G., Jr. and T.S. Ravikumar, Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*, 1989. 210(2): p. 127-38.
21. Fong, Y., et al., Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol*, 1996. 12(4): p. 219-52.
22. Wanebo, H.J., et al., Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*, 1996. 131(3): p. 322-9.
23. Adam, R., et al., Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*, 2000. 232(6): p. 777-85.
24. Adam, R., et al., Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*, 2001. 8(4): p. 347-53.
25. Giacchetti, S., et al., Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*, 1999. 10(6): p. 663-9.
26. Clavien, P.A., et al., Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy. *Surgery*, 2002. 131(4): p. 433-42.
27. Hemming, A.W., et al., Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*, 2003. 237(5): p. 686-91; discussion 691-3.
28. Strasberg, S.M. and D. Linehan, Radiofrequency ablation of liver tumors. *Curr Probl Surg*, 2003. 40(8): p. 459-98.
29. Bilchik, A.J., et al., Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg*, 2000. 135(6): p. 657-62; discussion 662-4.
30. Gruenberger, T., et al., Reduction in recurrence risk for involved or inadequate margins with edge cryotherapy after liver resection for colorectal metastases. *Arch Surg*, 2001. 136(10): p. 1154-7.
31. Korpan, N.N., Hepatic cryosurgery for liver metastases. Long-term follow-up. *Ann Surg*, 1997. 225(2): p. 193-201.
32. Adam, R., et al., A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg*, 2002. 137(12): p. 1332-9; discussion 1340.