

肝癌冷凍消融術後併發冷休克：個案報告及文獻回顧

韓宇軒^{1*} 柳建安² 張曉婷¹

冷凍消融術(cryoablation)是治療原發性及轉移性肝癌的微創技術之一，藉由極低溫凍結病灶細胞，達到局部腫瘤控制的效果。此技術在臨床上逐漸被廣泛應用，尤其對於不適合手術切除的病人。然而，儘管冷凍消融術相對安全，仍存在潛在的併發症風險，包括感染、出血、肝功能異常、血小板低下、及更罕見的冷休克等併發症。

本篇個案為接受肝癌冷凍消融術後併發冷休克(cryoshock)的罕見病例。冷休克為冷凍消融術後少見且致命的併發症，其典型特徵包括急性低血壓、器官灌注不良及代謝性酸中毒。其致病機轉尚未完全明確，可能與細胞因子如TNF- α 、IL-1及IL-6的釋放有關。本病例經積極治療後成功恢復，顯示早期辨識與及時治療對於冷休克患者的重要性。

本文除了探討該病例外，並對現有文獻進行回顧，以總結冷凍消融術相關的併發症與冷休克的處置經驗，期望為臨床醫師提供早發現並處理此類併發症的參考依據，進而提高冷凍消融術的安全性。

(台灣家醫誌 2025; 35: 59-66) DOI: 10.53106/168232812025033501006

關鍵詞：肝細胞癌、冷凍消融術、冷休克。

前 言

肝癌之冷凍消融術簡介

肝癌可根據腫瘤部位分為原發性肝癌（包括肝細胞癌和膽管癌）以及由遠處原發部位轉移至肝臟的轉移性癌症。成人最常見的原發性肝癌類型是肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)，外科手術切除

是早期患者常見的第一線治療，但只有約20-30%的患者在診斷時適合進行手術切除[1,2]，對於不適合手術切除之患者，若要進行局部治療，射頻消融術、微波消融術、冷凍消融術等亦為選擇之一，相關侵入性治療方式比較請見附表1[3-5]，包含各術式適應症、特色及優點、缺點等比較。冷凍消融術為一侵入式療法，在影像

¹臺北榮民總醫院家庭醫學部

²臺北榮民總醫院放射線部

受理日期：114年1月9日 修改日期：114年1月24日 同意刊登：114年2月18日

*通訊作者：韓宇軒 地址：112臺北市北投區石牌路二段322號 臺北榮總家庭醫學部

E-mail : naxh.med@gmail.com

導引下，探針穿刺入腫瘤組織位置後，探針釋放出氫氣，當高壓氫氣循環通過冷凍探針的管腔時，溫度下降至-160°C，並在探針的尖端形成冰球，接著換氮氣循環通過探針管腔，溫度上升使冰球融化，如此冷凍和解凍過程會引發直接和間接的細胞損傷，從而導致腫瘤細胞死亡。在冷凍過程中，隨著溫度的下降，細胞內外會形成冰晶，細胞內滲透壓升高，細胞脫水，並且細胞膜受損[6]，胞器如粒線體和內質網，也會受到不可逆的損害，最終導致細胞死亡；在解凍過程中，微小冰晶的再結晶或相互融合會形成較大的冰晶，進一步損傷細胞，在此階段，細胞外的水重新進入細胞，導致細胞腫脹，最終造成更多的

細胞膜損傷。經過多次反覆冷凍和解凍後，細胞破裂、細胞膜溶解和細胞抗原釋放會觸發冷凍免疫反應[7,8]，並誘導針對額外腫瘤細胞的抗腫瘤免疫反應[9]。

冷休克簡介

冷凍消融術之併發症包含出血、感染、肝功能異常、血小板低下、冷休克等[10]，併發症之整理請見表2，包含各冷休克為一較嚴重且罕見之併發症，在肝癌接受冷凍消融術的病人中，發生率約為0.265% [11]，其致病機轉目前尚未完全明確，可能與細胞因子如TNF- α 、IL-1及IL-6的釋放有關[12,13]。冷休克之危險因子包含腫瘤尺寸大（大於5cm）、術式破壞

表1 肝癌之相關侵入性治療方式比較

術式	適應症	特色及優點	缺點
手術切除	BCLC stage 0且為肝移植人選或BCLC stage A單顆，且肝靜脈壓及膽紅素值正常	手術直接探查並切除病灶，可完整移除腫瘤	侵入性最高，且術後恢復時間長
射頻消融術	BCLC stage 0且非肝移植人選，或BCLC stage A（單顆或 ≤ 3 顆且每顆 ≤ 3 cm，併肝功能正常）具肝移植禁忌症	高頻交流電的射頻能量被轉化為熱能而破壞腫瘤，可均勻地向各方向傳導；侵入性較手術切除小	因「熱沉效應」（若鄰近低溫區如血液流動中的血管，可能因熱量被低溫區帶走而影響療效）對近大血管的腫瘤效果較差；有出血、感染、損及其他器官等併發症風險
微波消融術		天線非絕緣部分所發射的電磁波而產生的高溫直接破壞腫瘤；相較射頻消融術具更大的加熱範圍、更高的組織溫度（耗時更短）、較不易產生熱沉效應	成本較高；周圍組織熱損傷、出血等併發症風險
冷凍消融術		冷凍探針低溫反覆冷凍和解凍進而破壞腫瘤，可治療鄰近大血管的腫瘤，也較能保留周圍正常組織	出血、感染、肝功能異常、血小板低下、冷休克等併發症風險

表2 冷凍消融術相關併發症

併發症	檢查	治療處置
出血	紅血球、血色素等	輸血、影像或手術探查出血處
感染	白血球、C反應蛋白、細菌培養等	抗生素、輸液
肝功能異常	天門冬氨酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶等	支持性治療
血小板低下/凝血異常	血小板、凝血酶原時間、部份凝血活酶時間等	輸血
冷休克	密切監測生命徵象、全血球計數、電解質、血液酸鹼值、凝血功能等	輸液、輸血、電解質及酸鹼矯正

併發症之檢查及治療處置建議。其中面積大、多顆腫瘤、肝硬化或失償性肝臟疾病患者、凝血功能異常患者、多個治療階段等[14]。冷休克臨床表徵為低血壓、多重器官衰竭、血小板低下、凝血功能異常、瀰漫性血管內凝血等[12,15]，若病人在接受冷凍消融術後，發生休克狀況，且排除其他可能病因，可診斷為冷凍消融術所致之冷休克[16]。治療為密切監測病況、器官支持、輸液及輸血等。發生此併發症之預後不佳，死亡率可高達40% [11]。

個案報告

時間線

請見圖1。

病人資訊

本篇個案為一位72歲女性住院病人，有高血壓、心房顫動、心衰竭、消化性潰瘍、高尿酸血症等慢性病，平時皆穩定控制中，心房顫動有服用抗凝血劑艾必克(Eliquis)，但於住院前三天停用。

理學檢查

理學檢查顯示病人意識清楚（昏迷指

數滿分）、無黃疸、鞏膜無呈現黃色，腹部輕微腹脹但無壓痛、腸音正常蠕動，但有下肢壓迫性水腫。

診斷評估

住院主要診斷為肝細胞癌，腹部磁振造影顯示兩顆腫瘤皆位於肝臟S6分葉，大小分別為1.6*3.1 cm及2.3*3.1 cm，經病理切片確認為惡性細胞，分期為BCLC stage A。經門診討論後，病人同意住院接受冷凍消融術治療。病人入院後接受術前評估，定期監測生命跡象顯示收縮壓介於109-138 mmHg間、舒張壓介於68-86 mmHg間、心律介於82-100 bpm間，血液報告顯示白血球4,160/ μ L、血色素10.7g/dL、血小板112,000/ μ L、凝血酶原時間(PT) 11.1秒、部份凝血活酶時間(APTT) 28.6秒、鉀4.8 mmol/L、天門冬氨酸轉胺酶(AST) 24U/L、丙胺酸轉胺酶(ALT) 19U/L、肌酸酐1.95 mg/dL。

治療介入

入院第二天傍晚接受冷凍消融術，術後三十分鐘，血壓降至80/59 mmHg，合併有疲倦、意識嗜睡症狀，醫療團隊立即給予乳酸林格氏液及白蛋白靜脈輸注，血

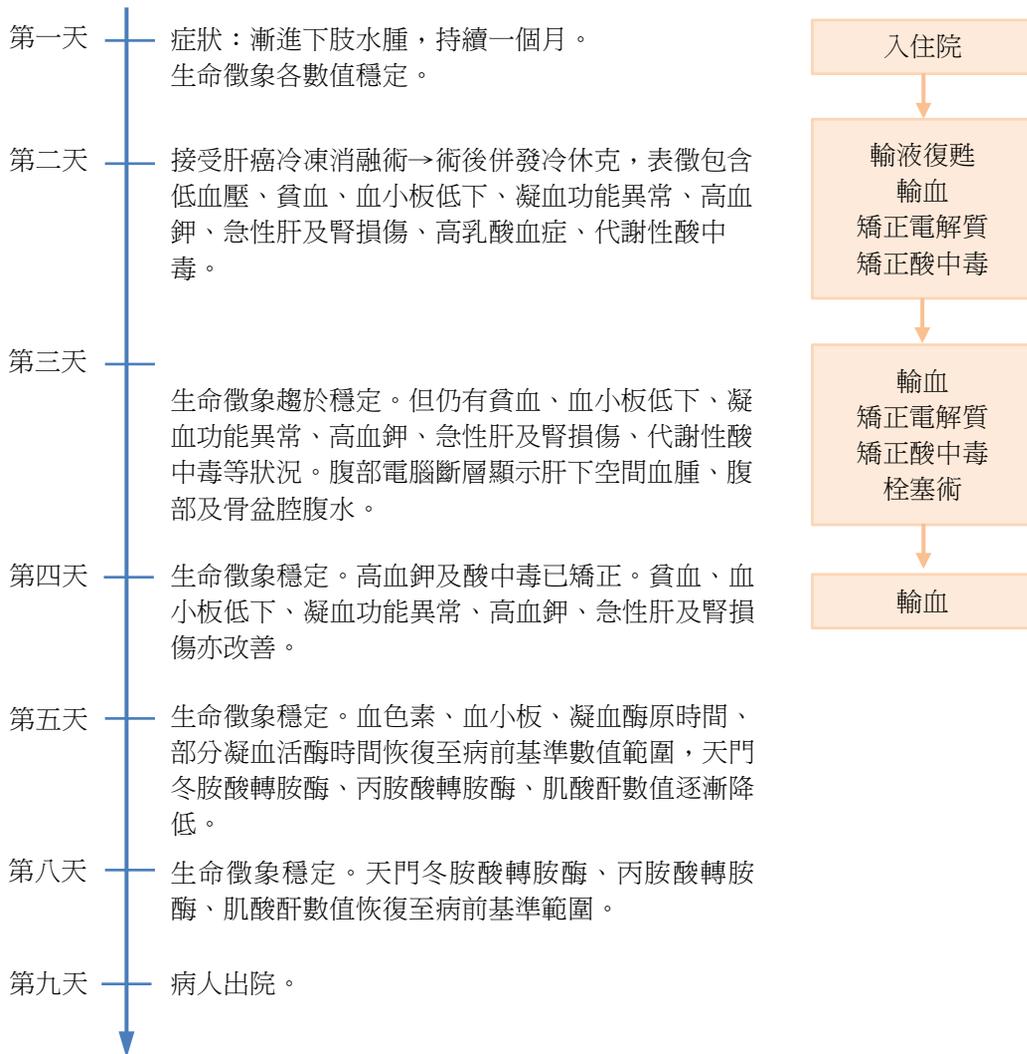


圖1 病人入院至出院之病程、重要症狀、檢查、及治療

壓仍無法恢復至正常範圍，再給予正腎上腺素靜脈幫浦輸注後，血壓始恢復至正常範圍。術後第一次抽血檢查顯示白血球 $10,690/\mu\text{L}$ 、血色素 8.7 g/dL 、血小板 $97,000/\mu\text{L}$ 、凝血酶原時間14秒、部份凝血活酶時間31.6秒、天門冬氨酸轉胺酶 990 U/L 、丙胺酸轉胺酶 461 U/L 、肌酸酐 1.22 mg/dL 、鉀 5.9 mmol/L 、乳酸 117.3 mg/dL ，有貧血、血小板低下、凝血功能異常、肝功能異常、高血鉀、高乳酸血症

等狀況，醫療團隊給予葡萄糖酸鈣、胰島素、碳酸氫鈉等藥物治療，並給予紅血球2單位輸血治療。隔天第二次抽血檢查追蹤顯示白血球 $10,270/\mu\text{L}$ 、血色素 8.9 g/dL 、血小板 $53,000/\mu\text{L}$ 、凝血酶原時間14秒、部份凝血活酶時間31.6秒、鉀 6.3 mmol/L 、天門冬氨酸轉胺酶 $1,452 \text{ U/L}$ 、丙胺酸轉胺酶 718 U/L 、肌酸酐 1.22 mg/dL 、乳酸 30.6 mg/dL ，靜脈血液氣體分析顯示pH值7.3、二氧化碳分壓33

mmHg、重碳酸氫根15.7 mmol/L、鹼過量值-9.5 mmol/L，仍有貧血、血小板低下、凝血功能異常、高血鉀、肝功能異常、高乳酸血症、代謝性酸中毒等狀況，醫療團隊持續給予葡萄糖酸鈣、胰島素、碳酸氫鈉等藥物治療，及給予紅血球2單位輸血治療，並且安排每六小時追蹤血液檢查。病人另有腰間出現不明瘀斑等臨床表徵，電腦斷層檢查顯示肝臟下空間血腫併發腹腔及骨盆腔腹水，醫療團隊除給予傳明酸(Transamin)靜脈輸注，並經與家屬討論同意後，施行血管攝影及經動脈栓塞術，術後成功止血，並合併前述藥物及紅血球共6單位、血小板4單位、新鮮冷凍血漿2單位輸血治療後，病人臨床症狀及表徵、血液檢查報告數據逐漸改善，生命徵象穩定，在入院第九天辦理自動出院，後於門診穩定追蹤。

追蹤與結果

病人出院後第八天回門診追蹤，病況穩定無特別主訴症狀，抽血追蹤檢查顯示白血球4,730/ μ L、血色素12.1 g/dL、血小板68,000/ μ L、凝血酶原時間11.5秒、鉀5.1 mmol/L、天門冬氨酸轉胺酶37 U/L、丙胺酸轉胺酶22 U/L、總膽紅素1.86 mg/dL、肌酸酐1.84 mg/dL、甲型胎兒蛋白1.53 ng/mL。出院後一個多月接受磁振造影追蹤，顯示腫瘤尺寸減小。爾後約每2至3個月定期門診追蹤。

討 論

文獻回顧

使用 Pubmed 網站，以關鍵字“cryoshock”搜尋相關文獻，可搜得30篇文獻，其中有2篇與本次個案報告最為相關，其一為“Cryoshock following cryoablation

for hepatocellular carcinoma”，其二為“Percutaneous Cryoablation in the Liver: A Meta-Analysis and Review of Safety with a Focus on Incidence of Cryoshock and Major Complications”。

第一篇“Cryoshock following cryoablation for hepatocellular carcinoma”介紹了冷凍消融術之原理及執行過程、五年存活率、冷休克之簡介及死亡率，並報告一位個案為63歲女性病人，罹患Child-Pugh B之失償性肝臟疾病、C型肝炎、及肝硬化，肝臟有一顆4.4公分之肝細胞惡性腫瘤，入院先接受經導管動脈化學藥物栓塞術，並無併發症，爾後在全身麻醉下接受冷凍消融術，術式成功且過程中無特別事件發生。然而，在術式即將結束時，病人呈現突發性低血壓，醫療團隊立即給予快速輸液及Metaraminol治療，後續電腦斷層檢查顯示有出血證據伴隨肝臟包膜下血腫，但血管攝影無找到活動性出血點，抽血檢查呈現乳酸中毒，但血色素無明顯下降，醫療團隊置入中央靜脈導管及暫時性血液透析導管，並給予Noradrenalin治療。然而，代謝性乳酸中毒狀況加劇，甚至需要上調升壓劑，床邊實行之經胸心臟超音波顯示無低血容也無阻塞性或心因性休克證據，病人再次接受電腦斷層，顯示中量肝臟包膜下血腫但無活動性滲出。考量到大量組織區域的破壞及排除了其他休克的可能原因，冷休克的可能性升高，病人隨後被轉至加護病房，接受機械式呼吸輔助、血管升壓劑、連續性腎臟取代療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)等治療，且凝血功能異常、血小板低下狀況加劇，需要輸血治療，亦有橫紋肌溶解症之徵象(血液肌酸激酶>1,000 U/L)。爾後在24小時內，血型動力學及代謝指標恢復穩定，因而撤除升壓劑、停止連續性腎臟取

代療法、拔除氣管內管。病人在三天後轉回普通病房，隨後順利出院。

第二篇“Percutaneous Cryoablation in the Liver: A Meta-Analysis and Review of Safety with a Focus on Incidence of Cryoshock and Major Complications”則蒐集在肝癌病人上執行冷凍消融術之研究文獻，統合分析重大併發症比例及冷休克發生率。本篇文獻蒐集2000年後發布、對象是18歲以上成人接受經皮冷凍消融術之隨機對照試驗、病例對照研究、世代研究、橫斷性研究，排除無足夠併發症資訊、非英語、無法取得全文之文獻後，共蒐集26篇文獻進行分析，其中有8篇為前瞻性研究、18篇為回溯性研究。在26篇文獻中，每篇收案數從6至1,595位，總共有4,029位病人（966位女性及3,057位男性），269位病人（合併權重比例約4.71%）發生重大併發症（嚴重、危及生命、造成失能甚至死亡），其中10位為冷休克（合併權重比例為所有病人的0.265%），更有4位因此死亡，死亡率高達40%。

由上述文獻回顧及此個案可見，雖冷休克在冷凍消融術後併發症中極為罕見，但嚴重度及致死率高，可合併休克、多重器官衰竭、嚴重凝血功能異常等危及生命之嚴重病況。第一篇文獻回顧之個案報告，與本篇個案略有不同之處，該個案在初始雖緊急給予快速輸液及血管攝影檢查，但後續休克、乳酸中毒、凝血功能異常、血小板低下狀況仍嚴重，需住進加護病房給予升壓劑、插管、連續性腎臟取代療法治療；本篇個案在發生冷休克當下亦緊急給予快速輸液合併輸血、止血藥物治療，生命徵象便即時回穩，在後幾天的密切抽血監測、持續給予輸血治療之下，病人病況迅速好轉，無需傳至加護病房，最後也順利出院。

對於一線臨床醫師而言，預防勝於治療，了解「冷凍消融術」之相關危險因子、red flag signs、及術式相關注意事項則更為重要。在多顆腫瘤或腫瘤體積較大（直徑大於5cm）者，因破壞組織範圍較大，釋放的發炎因子較多，發生冷休克的風險較高，因此，避免冷休克的關鍵是在每次冷凍消融術設置目標腫瘤體積的限制[13]。而在較嚴重之併發症「冷休克」發生前，有些病人以「冷反應(cryoreaction)」表現，其為一種較輕微且非特異性的表徵，症狀包括寒顫、發燒、心跳加速、呼吸急促和暫時性腎損傷，發生率約為0.6%，通常需要延長住院時間，但不會導致死亡[13]。目前廣泛認為，冷反應或冷休克的發生及其嚴重程度在很大程度上取決於被破壞腫瘤組織的體積[15,17]，在更嚴重的冷休克發生前，冷反應可做為臨床醫師的警示徵兆。為避免上述嚴重情況發生，除術前審慎評估病人狀況，尤其在大體積腫瘤上可評估其他療法的可行性，術中可置入動脈導管做血液動力學的即時監測及處置[16]，術後則須對併發症之症狀、臨床表徵有認知及警覺，若懷疑嚴重併發症如冷休克之可能，需及時將病人轉至重症加護單位做支持性治療[16]。

呈上所述，冷凍消融術之併發症多元且嚴重，對於基層醫師而言，倘若接觸到病人來診主訴有不明瘀斑，且抽血發現有血小板低下、肝功能異常、凝血功能異常、或酸中毒等，加上病人有相關癌症病史且近期曾接受冷凍消融術，需警惕可能為冷凍消融術後相關併發症，甚至是冷休克之早期徵象，若懷疑為此類狀況，可及時轉介之相關專科做早期治療，避免延誤診斷及治療時機。

透過此例個案報告及相關文獻回顧，可供臨床醫師認識此類罕見卻嚴重之併發

症，有了對併發症的了解及認知後，倘若遭遇相關主訴症狀，便可即時做適當的檢查，基層端可盡速轉介，供醫院端即時給予適當治療如輸液、輸血、電解質及酸鹼平衡矯正、密切監測生命徵象等，及早轉介及早接受治療，及時挽救病人性命。

參考文獻

1. Hodgson HJ: Primary hepatocellular carcinoma. *Br J Hosp Med* 1983; 29: 240-6, 50.
2. Dusheiko GM, Hobbs KE, Dick R, et al: Treatment of small hepatocellular carcinomas. *Lancet* 1992; 340: 285-8.
3. Reig M, Forner A, Rimola J, et al: BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatology* 2022; 681-93.
4. Willatt JM, Francis IR, Novelli PM, et al: Interventional therapies for hepatocellular carcinoma. *Cancer Imaging* 2012; 12: 79-88.
5. Shiina S, Sato K, Tateishi R, et al: Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery. *Can J Gastroenterology and Hepatology* 2018; 2018: 4756147.
6. Gage AA, Baust J: Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37: 171-86.
7. Sabel MS: Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009; 58: 1-11.
8. Hoffmann NE, Coad JE, Huot CS, et al: Investigation of the mechanism and the effect of cryoimmunology in the Copenhagen rat. *Cryobiology* 2001; 42: 59-68.
9. Rovere-Querini P, Manfredi AA: Tumor destruction and in situ delivery of antigen presenting cells promote anti-neoplastic immune responses: implications for the immunotherapy of pancreatic cancer. *JOP* 2004; 5: 308-14.
10. Song KD: Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22: 509-15.
11. Kolek J, Schulze D, Brönnimann M, et al: Percutaneous cryoablation in the liver: a meta-analysis and review of safety with a focus on incidence of cryoshock and major complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2024; 47: 1471-84.
12. Seifert JK, Stewart GJ, Hewitt PM, et al: Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels following hepatic cryotherapy: association with volume and duration of freezing. *World J Surg* 1999; 23: 1019-26.
13. Seifert JK, France MP, Zhao J, et al: Large volume hepatic freezing: association with significant release of the cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor a in a rat model. *World J Surg* 2002; 26: 1333-41.
14. Rong G, Bai W, Dong Z, et al: Long-term outcomes of percutaneous cryoablation for patients with hepatocellular carcinoma within Milan criteria. *PLoS One* 2015; 10: e0123065.
15. Seifert JK, Morris DL: World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23: 109-13; discussion 113-4.
16. Ní Eochagáin A: Cryoshock following cryoablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Anesth* 2022; 77: 110641.
17. Stewart GJ, Preketes A, Horton M, et al: Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. *Cryobiology* 1995; 3: 215-9.

Cryoshock Following Cryoablation in Hepatocellular Carcinoma: A Case Report and Literature Review

Yu-Hsuan Han^{1*}, Chien-An Liu² and Hsiao-Ting Chang¹

Cryoablation is a minimally invasive technique for treating primary and metastatic liver cancer by freezing tumor cells at extremely low temperatures to achieve local tumor control. This procedure has been increasingly adopted in clinical practice, particularly for patients ineligible for surgical resection. While relatively safe, cryoablation carries the risk of potential complications, including infection, bleeding, liver dysfunction, thrombocytopenia, and, more rarely, cryoshock. This report details a rare case of cryoshock, a serious but uncommon complication following cryoablation for liver cancer.

Cryoshock is characterized by acute hypotension, poor organ perfusion, and metabolic acidosis. Although the exact pathophysiology of cryoshock remains unclear, it is believed to be related to the release of cytokines such as TNF- α , IL-1, and IL-6. The patient in this case recovered after prompt and aggressive treatment, underscoring the importance of early recognition and timely intervention in managing cryoshock.

In addition to presenting the case, this article reviews the literature on cyroablation-related complications and the management of cryoshock with the goal of providing clinicians with valuable insights for addressing such complications and enhancing the safety profile of cryoablation procedures.

(Taiwan J Fam Med 2025; 35: 59-66) DOI: 10.53106/168232812025033501006

Key words: cryoablation, cryoshock, hepatocellular carcinoma

¹Department of Family Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

²Department of Radiology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

Received: January 9, 2025; Revised: January 24, 2025; Accepted: February 18, 2025.

*Corresponding author