

冷凍手術在肝臟惡性腫瘤的應用

夏振源

冷凍手術(cryosurgery)的緣起與發展

西元1845年英格蘭醫師James Arnott首度運用冷凍的效果來治療癌症。¹他是利用零下18°C到22°C的結冰鹽水溶液來治療非早期乳癌與子宮頸癌。根據當時的描述冷凍手術的好處在於緩解疼痛，腫瘤變小，改善出血及分泌。直到十九世紀末，氣體液化的技術才發展出來。二十世紀初期已經開始利用液化的氣體來治療皮膚的疾病，甚至逐漸成為皮膚惡性腫瘤的標準治療方式。²1950年代從一些重要的實驗已經知道冷凍手術可以在腦部、心臟、及肝臟製造局部的破壞。1961年發展出液態氮在絕緣的金屬包膜內循環的技術，並將之運用於現代的冷凍手術技術中。³在1963年Cooper繼成功地應用冷凍手術來治療柏金森症之後，提出或許可以利用冷凍手術來治療原發性或轉移性的惡性肝腫瘤的想法。⁴

在1960年代的後期及1970年代早期，美國國家癌病中心的外科部門(Surgical Branch of National Cancer Institute)及其他機構進行許多利用極度冷凍來殺死癌細胞的實驗。Gage及Dutta發現在狗的肝臟冷凍大量的肝組織卻沒有致命的後遺症。^{5,6}在他們的實驗中發現冷凍後的肝組織發生壞死，而後在壞死部位的邊緣聚集了發炎細胞，在6到8周之後此冷凍壞死部位逐漸被身體吸收而形成疤痕組織。自此，冷凍手術被應用到皮膚腫瘤、²支氣管腫瘤、¹乳房腫瘤、⁷

攝護腺腫瘤、⁵骨瘤及⁸咽喉瘤。¹

冷凍手術早期在肝臟腫瘤的治療，是直接將液態氮用於表淺的肝臟腫瘤。⁹⁻¹¹1980年代兩項重要技術的發展，使肝臟冷凍手術的可行性大增，其中之一是真空隔緣的探頭，另一項則是術中超音波。^{12,13}真空隔緣的探頭可以控制深部肝臟腫瘤的冷凍且使肝臟組織不直接與液態氮接觸，可以避免發生液態氮氣化栓塞的危險。¹⁴此外，利用冷凍的肝組織在超音波下影像的特質，可以正確了解肝組織冷凍及破壞的範圍。¹⁵

冷凍手術的作用機轉

實驗顯示在零下20°C的低溫下，多數的細胞死於直接細胞內部的冰凍或間接死於血管栓塞，或是在融解過程中因直接暴露於濃縮的電解質而死亡。^{16,17}冷凍手術經許多直接或間接作用導致組織破壞或細胞的死亡。^{8,16}細胞的破壞是由於①細胞內結冰②細胞外結冰③溶質-溶劑角色的變換等生理化學效應所導致的。¹⁸冷凍導致細胞破壞的原理，主要是冰塊晶體的形成。¹¹冷凍速度的快慢，可以決定冰塊晶體的形成是在細胞內或細胞外，因此，也決定了細胞死亡的機轉。慢速的冷凍過程使得細胞外冰塊晶體先形成。¹⁹細胞外冰塊晶體的形成製造了一個對細胞而言是高張的環境，²⁰由於胞內胞外張力的差距(osmotic gradient)，細胞內的水移出細胞導致細胞萎縮，蛋白質及細胞膜的破壞。這就是所謂的“溶液”效應(“solution” effect)。¹⁸反之，快速的冷凍則因細胞內冰塊晶體的形成，而直接導致細胞膜的破壞，¹¹而且破壞的程度較大。¹⁸在

熱融 (thawing) 的過程當中大量水份及溶質再度回到細胞而導致細胞的破壞。¹⁸ 在熱融的早期，細小的冰塊結晶會與大的晶體結合，此一再結晶的過程會因為冰塊的磨損作用 (grinding action) 而導致細胞的破壞。²⁰ 因此，有文獻主張熱融的過程應該緩慢且被動的，以達到最大的組織破壞效果。^{18,20}

在冷凍-熱融循環 (freeze-thaw cycle) 的過程中腫瘤的微細血液循環會產生變化。¹¹ 在冷凍手術中血管擴張發生在慢速冷凍的區域 (即腫瘤冰球的外圍)，此擴張變化會使血管結構的完整性遭到破壞，也因此奪走了腫瘤的血液供應。²¹ 在熱融的一開始，血流的增加可以達 1 小時，同時也增加了微細血管壁的破壞及血栓的堆積。

冷凍治療時，腫瘤內部的溫度並非一致的且離探頭愈遠則溫度愈高。^{8,11} 以人類肝臟為例，當以單一探頭零下 196°C 的液態氫條件來治療肝腫瘤，以每毫米的距離溫差 (temperature gradient) 10°C 來計，腫瘤的大小最好小於 5 公分。²²

在冷凍治療進行中，最外緣的冰凍組織約是 0°C。⁸ 離冰凍組織最外緣內側 3-4 毫米的距離，肝組織的溫度約零下 20°C，而治療最有效的位置則在零下 40°C 的區域。⁸ 快速的冷凍可以將零下 40°C 的同溫區域往周邊擴展。有研究顯示，使用高效率的冷凍探頭可將溫度快速降到零下 195°C，則對一個直徑 6-7 公分的冰凍組織而言，可以在冰凍外緣內 5-6 毫米的位置維持一個零下 40°C 的同溫區域。⁸ 對一個直徑 6-7 公分的冰凍組織而言，可以在冰凍組織外緣內 5-6 毫米的位置維持一個零下 40°C 的同溫區域。⁸ 此外，增加冷凍探頭的大小及數目以及阻斷肝臟的灌流 (例如阻斷肝門靜脈及肝動脈)，均能使冷凍手術治療較大的肝臟腫瘤。²³

在組織學方面，正常肝組織經冷凍手術後呈現的是肝細胞凝血及出血性壞死，細胞核變小，縮萎且細胞核細微構造會消失，細胞質則變得模糊不清。^{20,25,26} 在低倍顯微鏡底下，可以看到肝

臟血管竇呈現中等程度的充血及出血。²⁴ 在肝腫瘤部份經過冷凍手術後，腫瘤組織與正常肝組織進行類似的細胞破壞性變化，而且程度更加的明顯。冷凍手術後的組織在超音波下呈現低度回音的影像，代表此處有水腫及出血的變化。冷凍手術的肝組織在一星期時，肝細胞的結構完全破壞且有大量的嗜伊紅性細胞浸潤。²⁰ 膽管對冷凍手術的耐受性不像血管那麼好；動物實驗發現冷凍手術後會發生膽管壞死現象，⁵ 也因此有諸多的文獻報告冷凍手術後有膽管瘻管的發生。²⁵⁻²⁷

冷凍手術中多次冷凍-熱融循環可以製造較一致性的細胞死亡以及較大量的細胞壞死。²⁸ Morris 等人做了一個實驗，比較單一冷凍-熱融循環與單一冷凍-熱融循環後在所形成的腫瘤冰球的邊緣做再次的冷凍-熱融。^{29,30} 後者對肝細胞的破壞明顯地較大；後者同時也引起較嚴重的血小板減少症。³¹ 因此為預防兩次冷凍-熱融循環所可能導致的冷凍休克 (cryoshock) 以及血小板減少症，許多冷凍手術小組皆使用單一冷凍-熱融後再在腫瘤冰球邊緣做第二次的冷凍。^{31,32} 為預防嚴重的凝血病變 (coagulopathy)，呼吸衰竭及腎衰竭，Morris 等人更是反對在進行第二次冷凍前做徹底的熱融。^{31,32} 目前大多數肝臟冷凍手術的過程包括一次快速的冷凍，冷凍後在形成的腫瘤冰球邊緣內一公分的厚度進行熱融，而後在此一公分厚的融解區域做再次冷凍，最後進行全面性的融解。

冷凍手術會使腫瘤-組織釋放出特定的抗原，並引起針對腫瘤的特殊免疫反應。³² 有報告指出冷凍手術後部份未被冷凍治療的腫瘤會自行消退，可能的原因是冷凍手術本身引發免疫反應所致。²⁴ 有動物實驗顯示，大白鼠的正常肝臟及肝臟肉瘤經過冷凍治療後，自然殺手細胞 (natural killer cell) 的細胞毒性會增強。³³ 雖然一些實驗證實冷凍手術會產生免疫效應，但是在人類身上尚未看到此免疫反應的實質效應。

病患的條件

適合接受冷凍肝臟手術的患者，必須符合下列的條件：³⁴⁻³⁶

1. 有病理切片證實的肝臟腫瘤，或影像上證實有肝腫瘤(例如：超音波、電腦斷層或是核磁共振影像)並且同時腫瘤標誌如CEA或AFP升高者。
2. 對轉移性肝腫瘤患者，其原發部位必須是沒有復發的。
3. 沒有肝臟以外的轉移病灶。
4. 肝硬化其肝功能不適合手術切除者。
5. 肝臟左右兩葉同時並存腫瘤者。
6. 腫瘤臨近大血管或肝管，無法進行所謂根治性切除者(切除面與腫瘤之間的距離在1公分以上)。
7. 肝臟的病灶經術前評估冷凍手術可治療者，或是併用手術切除可以進行治療者。

目前，對於冷凍手術治療肝腫瘤的應用程度(例如腫瘤大到多少公分以上或腫瘤數目在多少以上即不適合使用冷凍治療)，尚無一致的共識。多數的專家認為腫瘤大於6公分即不適合使用冷凍治療。雖然增加冷凍探頭的數目可以解決腫瘤大小的問題，但大量腫瘤的壞死卻可能引發腎臟、肺臟及血液凝結系統嚴重的併發症。^{34,37-39}有些醫學中心則認為當腫瘤數目大於5個時，也是使用冷凍治療的相對禁忌症。^{37,40}此外，肝腫瘤佔肝臟體積的百分比也是必須考慮的，雖然有人認為冰凍的肝臟體積佔肝臟的35-40%是安全的，³⁹也有人甚至認為冰凍的體積只要不超過肝臟體積的50%就可以考慮。⁴²冷凍手術的絕對禁忌症是除肝臟外尚有他處臟器轉移或是冷凍手術仍不能處理整個腫瘤，術後仍會殘留腫瘤者。^{43,44}

冷凍手術治療惡性肝腫瘤的成果

一、大腸直腸癌

大腸直腸癌有肝臟轉移而無法接受手術切除者，很少存活2年以上，^{45,46}反之有肝臟轉移能接受手術切除者，其五年存活率可達25-30%。

^{47,48}Ravikumar的報告中指出大腸直腸癌併有肝臟轉移接受冰凍治療者(術後追蹤的時間中數是2年)，其2年的無疾病復發存活率是28%，而2年的總存活率是72%。⁴⁹Ravikumar在另一系列報告中指出術後追蹤時間中數是18個月，其無疾病復發存活率是52%。而總存活率則是73%。²⁰在此報告中27位冷凍手術後CEA恢復正常者，其存活時間中數超過1000天，意指某些無法接受手術切除肝轉移病灶的患者接受冷凍手術後其存活時間可與接受手術切除者相似。

Onik的一項報告中指出術後追蹤平均(mean)時間是21個月時無疾病復發存活率是27%；³⁴另一項報告指出術後追蹤平均時間是28.8個月時，無疾病復發存活率是22%。⁴⁹

Weaver的系列中報告其患者術後追蹤時間中數是30個月時，無疾病復發率是11%，術後追蹤平均時間是24個月時，其總存活率是62%。⁴²Ravikumar分析冷凍手術後復發的型態時發現無論是臨床的個案或是實驗室的研究均約有10%的復發是發生在原治療的局部位置。^{25,28,49,50}約有50%患者同時有肝內及肝外的復發；有15%患者的復發僅發生在肝臟外的部位；剩餘的35%其復發是在肝臟(25%在沒有冷凍治療過的部位，10%在原治療部位)。

二、肝細胞癌

1979年Zhou報告35位無法接受傳統手術切除的肝細胞癌患者，冷凍手術後其術後第一年的總存活率是55.5%，第二年是24.3%，第3年則是10%。⁹這35位病患沒有冷凍手術的併發症或死亡發生。Zhou另一項報告指出其76位肝細胞癌患者僅接受冷凍手術，其術後1年、3年、5年的總存活率分別是59.8%、36.3%、23.3%。⁵¹

冷凍手術的角色，發展方向及趨勢

一、以冷凍手術輔助傳統手術

Welling及Lamping首次利用冷凍手術技術將冷凍探頭置入欲切除的腫瘤將之凍結後，再行

手術切除。⁵²他們認為冰凍的探頭可以用之為手把，有如槓桿一般且行切除時肝臟組織較具張力。此外，切除時膽管及血管較易看得清楚，切割的界線較為準確，且可避免正常肝組織及肝腫瘤間的界面在切除時碎裂。

二、全身性及肝動脈化學治療

約30~35%的患者，冷凍手術後腫瘤復發的部位僅在肝臟。因此，冷凍手術後進行輔助性肝動脈化學治療。理論上可以減少肝內的復發。

20,³²

Morris等人首先報告並用冷凍手術及術後肝動脈化學治療來處理大腸直腸癌有肝臟轉移的患者。^{48,53}他們的結果顯示冷凍手術加上肝動脈化學治療比僅使用化學治療有較長的存活時間中數(570天對245天)。

三、以腹腔鏡輔助冷凍手術

腹腔鏡超音波已經被運用到肝臟惡性腫瘤的期別及可切除度的判定。^{54~56}以腹腔鏡及腹腔鏡超音波來輔助冷凍手術時，腫瘤的位置最好在肝臟的表層，也不要右葉肝的後節。³⁸腹腔鏡超音波不易界定整個腫瘤冰球的周圍，也不易確定冷凍手術是否超過整個腫瘤，尤其當腫瘤既大又座落在右葉後方時。³²這項技術是深具困難度及挑戰性的，因為要在有限的空間內操作冷凍探頭，又必須隨時利用超音波監控腫瘤的位置。³⁸

四、傳統手術切除後輔以冷凍手術處理界面

當傳統手術切除後，切割邊緣離腫瘤的距離若未達1公分以上時，則可以考慮輔以寬且扁平的冷凍探頭來處理存餘肝臟的界面。³⁴根據Morris等人治療30位患者的報告，他們以冷凍手術處理傳統手術切除後另側葉的腫瘤或切割邊緣未達1公分的存餘肝臟界面，或是傳統手術無法切除乾淨的腫瘤。^{27,32}此30位患者雖無人因手術死亡，然膽汁外漏的情形卻較單純手術切除者常見。在術後一年，12位接受界面冷凍處理的患者都有復發，然在術後追蹤時間中數是11個月時，僅2位發生切割界面的復發。

結語

冷凍手術的發展使得過去認為無法以傳統手術切除的惡性肝腫瘤患者能夠接受手術治療，並且提供這些患者有治癒的可能性。

參考資料

1. Gage AA. Cryosurgery in the treatment of cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:73-92.
2. Zacarian SA, Adham MI. Cryotherapy of cutaneous malignancy. *Cryobiology* 1966;2:212-8.
3. Cooper IS, Lee A. Cryostatic congelation: a system for production a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis* 1961;133:259-63.
4. Cooper IS. Cryogenic surgery: a new method of destruction or extirpation of benign or malignant tissues. *N Engl J Med* 1963;268:743-7.
5. Gage AA, Fazekas G, Riley EE Jr. Freezing injury to large blood vessels in dogs. *Surgery* 1967;61:748-54.
6. Dutta MM, Gage AA. Large volume freezing in experimental hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1979;16:50-5.
7. Staren ED, Sabel MS, Gianakakis LM, et al. Cryosurgery of breast cancer. *Arch Surg* 1997;132:28-33.
8. Baust J, Gage AA, Ma H, et al. Minimally invasive cryosurgery: technological advances. *Cryobiology* 1997;34:373-84.
9. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ. Cryosurgery for liver cancer: experimental and clinical study. *Chin J Surg* 1979;17:480-3.
10. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer: report of 60 cases. *Cancer* 1988;61:1889-92.
11. Bayjoo P, Jacob G. Hepatic cryosurgery: biological and clinical considerations. *J R Coll Surg Edinb*

- 1992;37:369-72.
12. Steele G Jr. Cryoablation in hepatic surgery. *Semin Liver Dis* 1994;14:120-5.
 13. Fong Y. Hepatic cryosurgery. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver and Biliary tract*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994;1535-7.
 14. Schlinkert RT, Chapman TP. Nitrogen embolus as a complication of hepatic cryosurgery. *Arch Surg* 1990;125:1214-7.
 15. Onik G, Cooper C, Goldberg HI, et al. Ultrasonic characteristics of frozen liver. *Cryobiology* 1984;21:321-8.
 16. Ravikumar TS, Steele GF Jr, Kane, Kane R. Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. *Cancer Res* 1991;51:6323-7.
 17. Goodie DB, Horton MDA, Morris RW, et al. Anaesthetic experience with cryotherapy for treatment of hepatic malignancy. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:491-6.
 18. Orpwood RD. Biophysical and engineering aspects of cryosurgery. *Phys Med Biol* 1981;26:555-75.
 19. Bischof J, Christov K, Rubinsky B. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implications. *Cryobiology* 1993;30:482-92.
 20. Ravikumar TS. Interstitial therapies for liver tumors. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:365-77.
 21. Whittaker DK. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:313-8.
 22. Jacob G, Li A, Hobbs K. A comparison of cryodestruction with excision or infarction of an implanted tumor in rat liver. *Cryobiology* 1984;21:148-56.
 23. Dilly AV, Warlters A, Gillies A, et al. Hepatic cryosurgery: is portal clamping worth it? *Aust J Surg* 1991;61:A522.
 24. Gilbert JC, Onik GM, Hoddick WK, et al. Real time monitoring of hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1985;22:319-30.
 25. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, et al. Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring of metastatic colon carcinoma. *Arch Surg* 1987;122:403-9.
 26. McKinnon G, Temple WJ, Wiseman DA, et al. Cryosurgery for malignant tumours of the liver. *Can J Surg* 1996;39:401.
 27. McCall JL, Ross WB, Morris DL. Cryotherapy with liver resection for the treatment of liver tumours. *Gut* 1994;35(suppl 2):S15.
 28. Neel BH, Ketcham AS, Hammond WG. Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. *Arch Surg* 1971;102:45-8.
 29. Morris DL, Horton MD, Dilley AV, et al. Treatment of hepatic metastases by cryotherapy and regional cytotoxic perfusion. *Gut* 1993;34:1156-7.
 30. Stewart GJ, Preketes A, Horton M, et al. Hepatic cryotherapy: double-freeze cycles achieve greater hepatocellular injury in man. *Cryobiology* 1995;32:215-9.
 31. Cozzi PJ, Stewart GJ, Morris DL. Thrombocytopenia after cryotherapy for colorectal metastases: correlates with hepatocellular injury. *World J Surg* 1994;18:774-6.
 32. Cuschieri A, Crosthwaite G, Shimi S, et al. Hepatic cryotherapy for liver tumors. *Surg Endosc* 1995;9:483-9.
 33. Bayjoo P, Rees RC, Goepel JR, et al. Natural killer cell activity following cryosurgery of normal and tumour bearing liver in an animal model. *J Clin Lab Immunol* 1991;35:129-32.
 34. Onik GM, Atkinson D, Zemel R, et al. Cryosurgery of liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1993;9:309-17.
 35. Onik G, Rubinsky B, Zemel R, et al. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. *Cancer* 1991;67:901-7.

36. Adam R, Akpınar E, Johann M, et al. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997;225:39-48.
37. Ross WB, Horton M, Bertolino P, et al. Cryotherapy of liver tumours: a practical guide. *HPB Surg* 1995;8:167-73.
38. Quebbeman EJ, Wallace JR. Cryosurgery for hepatic metastases. In: Condon RE, ed, *Current Techniques in General Surgery*. New York: Mosby, 1997;1-75.
39. Nagorny DM. Newer techniques in liver surgery. In: Cameron JL, ed *Current Surgical Therapy*, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1992;258-60.
40. Mc Masters KM, Edwards MJ. Liver cryosurgery: *J Ky Med Assoc Ky Med Assoc* 1996;94:222-9.
41. Shafir M, Shapiro R, Sung M. Cryoablation of unresectable malignant liver tumours. *Am J Surg* 1996;171:27-31.
42. Weaver ML, Atkinson D, Zemel R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. *Cancer* 1995;76:210-4.
43. Kavolius J, Fong Y, Blumgart LH. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:337-52.
44. Fong Y, Blumgart LH, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal metastases to the liver. *CA Cancer J Clin* 1995;45:50-62.
45. Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119:647-51.
46. Adson MA. Resection of liver metastases -- when is it worthwhile. *World J Surg* 1987;11:511-20.
47. Hughes KS, Simon R, Songhorabadi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multinstitutional study of indications for resection. *Surgery* 1988;103:278-88.
48. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
49. Ravikumar TS, Kane R, Cady B, et al. A 5-year study of cryosurgery in the treatment of liver tumors. *Arch Surg* 1991;126:1520-3.
50. Ravikumar TS, Steele GS Jr, Kane R. Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colo rectal metastases. *Cancer Res* 1991;51:6323-7.
51. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ. Ablative approach for primary liver cancer: Shanghai experience. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5:379-90.
52. Welling RE, Lamping K. Cryoprobe as a "handle" for resection of metastatic liver tumors. *J Surg Oncol* 1990; 45:227-8.
53. Horton MD, Walters A, Dille AV, et al. Hepatic artery cytotoxic perfusion therapy after cryotherapy: a single patient control trial? *Med J Aust* 1991;155:849.
54. Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, et al. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology* 1990;27:85-97.
55. Machi J, Sigel B. Operative ultrasound in general surgery. *Am J Surg* 1996;172:15-20.
56. John TG, Greig JD, Crosbie JL, et al. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* 1994; 220:771-9.