

原文（日本語）

翻訳

ラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation：RFA）は、肝細胞癌（hepatocellular carcinoma：HCC）の第一選択療法となっている安全かつ有効な治療法である。小肝細胞癌の治療においては、RFAの有効性は外科手術の有効性と同程度と報告されている。また、RFAは低侵襲・低コストの処置である。横隔膜直下のHCCは、RFAによる治療を行うには特殊な部位とみなされている。第一に、そのような腫瘍は、肺内のガスによる干渉を受けて超音波画像が不明瞭になるため、位置を特定しにくい。第二に、横隔膜に近い位置に腫瘍がある場合、横隔膜の熱障害やその他の関連のある合併症につながるおそれがあり、最終的に治効が低くなる。横隔膜直下のHCCの治療については、コンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）ガイド下経肺的RFA、腹腔鏡ガイド下開胸下経横隔膜的RFA、人工胸水法や人工腹水法を使用するRFAなど、さまざまな治療法が報告されている。これらの技術で上述の問題点をある程度解決することはできるが危険もある。たとえば、外傷やさまざまな合併症を引き起こす場合があり、また手術が難しい。本研究は、横隔膜直下のHCCの治療を目的とした中国人民解放军（People's Liberation Army：PLA）総合病院の肝・胆道系外科での腹腔鏡下超音波ガイド下RFAの実例をまとめ、この治療法の実現可能性と安全性を評価するものである。

対象および方法

1.1 ベースライン特性 2013年1月から2016年3月の期間に横隔膜直下の原発性HCCと臨床的に診断され中国PLA総合病院の肝・胆道系外科に入院した患者23例を対象とした。対象患者は男性19例、女性4例で、平均年齢は57±10.7（26～76）歳であった。全患者において、新たに診断された孤立性腫瘍が認められ、腫瘍の最長径は2.8±0.75（1.5～4.1）cmであった。全例に対し、腹腔鏡下超音波ガイド下RFAを実施した。評価後に血流が十分に保たれているとみなされた患者には、術前に経カテーテル動脈化学塞栓術（transcatheter arterial chemoembolization：TACE）を施行した。手術前の全患者の肝機能は、Child-Pugh分類でクラスA（18例）またはクラスB（4例）、もしくは肝保護剤の使用などの保存療法を行った後にクラスAまたはクラスBとなったクラスC（1例）のいずれかであった。

1.2 対象基準および除外基準 対象基準：心臓科および麻酔科による評価で手術を受けられるだけの十分な心肺機能があると判定され、外科手術、焼灼術、インターベンション治療、および放射線治療などの治療を以前に受けておらず、術前の肝機能がChild-Pugh分類でクラスAまたはクラスB、もしくは肝保護などの保存療法を行った後にクラスAまたはクラスBとなったクラスCのいずれかであり、HCCの治療法としてRFAを家族も含めて自発的に選択している患者。除外基準：肝保護またはその他の治療を行った後の肝機能が依然としてChild-Pugh分類でクラスCに相当し、門脈腫瘍血栓または胆管腫瘍血栓があり、リンパ節転移または遠隔転移が認められる患者。

1.3 方法 RFAの機器には、Cool-tip™ RF Ablation System（Valleylab、米国）を使用した。焼灼に単電極またはクラスター電極のいずれを使用するかは、腫瘍サイズを基に決定した。RFAの電極の温度は内蔵の水冷装置により20～25℃に維持された。手術室で患者は背臥位にて全身麻酔下で気管挿管を受けた。RFAの手順は以下のとおりである。1) ルーチンの超音波検査を利用し、肝臓、病変部、胆嚢、腹腔を検査した。2) 電極の適切な挿入位置を選択する際のガイドとして、超音波検査から得た所見を利用した。S7やS8の区域やS4aの一部の区域に位置する腫瘍の場合、電極の挿入位置として、概ね下方の肋骨付近の肋間隙を選択し、電極チップを上向きに傾斜させ穿刺した（図1）。S2の区域やS4aの一部の区域に位置する腫瘍の場合、剣状突起下から電極を挿入した。3) 横隔膜、肺、心膜などの器官を穿刺することがないように、電極チップは常に超音波検査の画面で見える状態にしておくよう留意した。高周波電極を腫瘍内に挿入後にその位置を変更すると肝内転移のリスクを増大させる可能性があるが、チップを画面に表示することで位置変更の必要がなくなる。4) 電極の挿入後、RFAを最大出力で開始した。フィードバックシステムにより、出力を自動的に160Wから200Wの範囲で調整した。焼灼時間は腫瘍サイズにより12～24分であった。焼灼の領域を変更する必要性の有無も腫瘍サイズにより決定した。焼灼後に焼灼用電極を抜去した。5) 腹腔鏡の挿入用に気腹を開始し、腹腔内の出血、胆管瘻、およびその他の状態を調べた。出血は必要に応じて、圧迫、電気凝固、止血栓によって処置した。超音波検査では視認できない横隔膜直下の腫瘍については、腹腔鏡下で腹腔内に注水し、超音波検査の画面上のガスによる干渉を抑えた（図1B）。6) RFAの実施後、腫瘍と周囲の肝臓組織の色が熱障害のため変化する場合があった。腹腔鏡直視下での腫瘍のこの色の変化を利用して腹腔鏡直視下での焼灼の追加が必要か否かを判断し、大幅な安全域をとって完全な腫瘍破壊を保証した（図1C）。7) 腹腔鏡直視下での焼灼中に、横隔膜やその他の器官への熱的損傷を抑えるため、吸引や洗浄などの処置を採用した。焼灼および検査の実施後、焼灼用電極を緩徐に抜去した。電極の経路または胆管瘻に沿って出血のおそれのある部位の管理を行った。8) 低侵襲の処置により設けた腹壁の小さな切開部に、層縫合を施行した。

2 結果

2.1 術期中の全身状態 患者全23例において、腹腔鏡下超音波ガイド下RFAによる治療は成功した。術中は全患者とも安定状態を呈した。手術中と後に大量出血、胆管瘻、重度胸水、血気胸などの重篤な合併症が発生した例はなかった。患者10例（43.5％）に軽度の胸水（≤50mL）が術後に認められたが、いずれの例も自然に改善した。術後に肩の不快感を訴える患者が少数いたが、安静後に軽減した。すべての患者において、術後のトランスアミナーゼの値に一過性の中等度の上昇がみられたが、肝保護療法後に正常値に回復した。全患者において手術の2～3日後に単純CTを撮像し、術前に撮影した造影CT画像と比較した（図2A）。CT検査により、焼灼ゾーンは腫瘍が位置していた領域全体をカバーしたことが明らかになった（図2B）。追跡調査のためのCTまたは磁気共鳴画像法（MRI）による検査を手術の1ヵ月後に開始した（図2C）。

2.2 追跡検査のための来院 全患者に対し追跡検査を実施した。追跡検査のための来院は手術の1ヵ月後に開始され、その後は3ヵ月に1回となった。2年後は来院の間隔を3～6ヵ月ごとにまで延長することができた。追跡調査のための来院中に肝臓の造影CTまたはMRIを実施し、α-フェトプロテインや肝機能の検査やルーチンの血液検査も行った。本研究の対象となった患者の平均追跡期間は22（9～38）ヵ月であった。腹壁や横隔膜に局所再発または体腔内転移を示した患者はいなかった。患者5例（21.7％）は焼灼後4～9ヵ月で肝臓に遠隔再発を呈した。具体的には、初回焼灼の26ヵ月後に死亡した患者が1例、初回焼灼の13ヵ月後に遠隔転移を呈した患者が1例、残りの3例は治療後今日まで生存している。患者1例は焼灼の3ヵ月後に急性肝不全のため死亡した。残りの患者17例（73.9％）は術後の追跡検査の来院時に申し分のない生存状態を呈し、定期検査中に腫瘍の再発の徴候が認められた患者はいなかった（図3）。

3 考察

ミラノ基準を満たす原発性HCCの治療において、RFAの有効性は外科的切除と同等である。RFAには侵襲性が低いという利点があるが、再発率が若干高いという面もある。HCCに対するRFAは外科手術に比して局所再発率が高い。なお、焼灼を反復的に行うことは初回焼灼よりも操作が著しく困難であり、また反復的焼灼はHCCの再発と転移の可能性を必然的に高める。一回限りでの完全なRFAが目指すところは、局所再発率をコントロールすることによりHCCの全体的な再発率を低下させ、患者の予後を改善することである。RFA技術の中心的な問題は、いかにして術後合併症を抑え、患者の外傷を最小限に抑えながら一回限りで腫瘍を完全に焼灼するかという点である。

翻訳＋英文校正済み原稿

Radiofrequency ablation (RFA) is a safe and effective first-line treatment modality for hepatocellular carcinoma (HCC). It has been reported that the efficacy of RFA for the treatment of small HCCs that fulfil the Milan criteria is similar to that of surgery. In addition, RFA is a minimally invasive and low-cost procedure. It is indicated for HCC beneath the diaphragm, which is considered a special site for this treatment modality. There are several reasons for this. First, tumors at this site are difficult to locate because of the unclear ultrasound images resulting from interferences from lung gases. Second, the proximity of the tumors to the diaphragm may cause thermal injury to the diaphragm and other related complications, ultimately resulting in poor treatment efficacy. Various modalities have been suggested for the treatment of HCC beneath the diaphragm, including computed tomography (CT)-guided transpulmonary RFA, laparoscopic-guided transthoracic transdiaphragmatic RFA, and RFA using artificially induced pleural effusion and ascites. While these techniques offer solutions for the aforementioned problems to some extent, they are not without pitfalls. For example, their use may cause trauma and many complications, and they are difficult to perform. Moreover, although RFA has the advantage of being minimally invasive , it is associated with a slightly higher recurrence rate and a higher rate of local recurrence for HCC than surgical resection. In addition, repeat ablation is notably more difficult to perform than initial ablation, and it also inevitably increases the chances of recurrence and metastasis of HCC.

This study aimed to summarize the experience of using laparoscopic-assisted ultrasound-guided RFA for the treatment of HCC beneath the diaphragm at the Department of Hepatobiliary Surgery, Chinese People's Liberation Army (PLA) General Hospital and to evaluate the feasibility and safety of this treatment modality.

Materials and methods

1.1 Baseline patient characteristics

Between January 2013 and March 2016, 23 patients who were clinically diagnosed with primary HCC beneath the diaphragm and were admitted to the Department of Hepatobiliary Surgery at the Chinese PLA General Hospital were included in the study. There were 19 men and 4 women, with a mean age of 57±10.7 (range, 26–76) years. All patients had a newly diagnosed solitary tumor, and the largest tumor measured 2.8±0.75 (range, 1.5–4.1) cm in diameter. All patients underwent laparoscopic-assisted ultrasound-guided RFA. Patients who were considered to have adequate blood supply after assessment were treated with transcatheter arterial chemoembolization prior to operation. Patients had preoperative hepatic function of Child-Pugh Class A (18 patients), Class B (4 patients), or Class C that had improved to Class A or B after conservative treatments, such as hepatoprotective therapy (1 patient).

1.2 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria: adequate cardiopulmonary function for undergoing surgery, as assessed by a cardiologist and an anesthesiologist; no previous treatments such as surgery, ablation therapy, interventional treatment, or radiotherapy; preoperative hepatic function of Child-Pugh Class A (18 patients), Class B (4 patients), or Class C that had improved to Class A or B after conservative treatments, such as hepatoprotective therapy (1 patient); and willingness (of both the patients and their families) to select RFA as the treatment modality for HCC.

Exclusion criteria: hepatic function of Child-Pugh Class C after hepatoprotective or other treatments; presence of portal vein tumor thrombus or bile duct tumor thrombus; and presence of lymph node or distant metastasis.

1.3 Methods

The Cool-tip™ RF Ablation System (Valleylab, USA) was used. Whether single or cluster electrodes were to be used for ablation was determined based on tumor size. The internal water cooling system ensured that the temperature of the RFA electrode was maintained between 20°C and 25°C. All patients were placed in the supine position in the operating room, and general anesthesia was administered, followed by tracheal intubation. The RFA procedure was as follows: 1) routine ultrasonography was used to examine the liver, lesion, gallbladder, and abdominal cavity. 2) An appropriate electrode insertion point was selected under ultrasound guidance. Generally, for tumors located in segments VII, VIII, and part of IVa, the intercostal spaces near the lower ribs were selected as electrode insertion points, and an incision was made with the tip of the electrode tilted upward (Figure 1). For tumors located in segments II and part of IVa, the electrode was inserted using the subxiphoid approach. Note that the tip of the electrode should always be visible under ultrasound guidance to avoid puncturing organs such as the diaphragm, lungs, and pericardium. This also helps avoid the need to change the insertion point of the radiofrequency electrode after insertion into the tumor, which could increase the risk of intrahepatic metastasis. 3) After the electrode was inserted, RFA was initiated at the maximum power, and a feedback system automatically adjusted the power output to a range of 160 W to 200 W. The ablation time was 12–24 min depending on the tumor size. The tumor size also determined whether the ablation area needed to be changed. The ablation electrode was withdrawn after the ablation. 5) A pneumoperitoneum was then created for laparoscopic entry to detect hemorrhage, biliary fistula, and other conditions in the abdominal cavity. When necessary, bleeding was treated using compression, electrocoagulation, and plugging. For tumors beneath the diaphragm that were not visible on ultrasonography, water was injected into the abdominal cavity under laparoscopic guidance to reduce the gas interference on the ultrasound monitor (Figure 1B). 6) After RFA, the tumor and surrounding liver tissue may change color due to thermal injury. The color changes of the tumor under laparoscopic visualization were used to determine whether supplemental ablation under laparoscopic guidance was required to ensure complete tumor destruction with a considerable safety margin (Figure 1C). 7) During ablation under laparoscopic visualization, procedures such as suction and flushing were employed to reduce thermal damage to the diaphragm and other organs. After ablation and examination, the ablation electrode was slowly withdrawn. Potential bleeding along the electrode path or biliary fistula was managed. 8) The small incision at the abdominal wall created by the minimally invasive procedure was sutured in layers. 2 Results

2.1 General patient condition during the perioperative period

All 23 patients were successfully treated with laparoscopic-assisted ultrasound-guided RFA. All patients were stable during the operation. There were no serious complications, such as massive hemorrhage, biliary fistula, severe pleural effusion, or hemopneumothorax during or after the operation. Ten patients (43.5%) had mild pleural effusion (≤50 ml) after the operation, which improved spontaneously. A few patients had postoperative shoulder discomfort that alleviated after rest. All patients had a transient, moderate increase in postoperative transaminase levels, which returned to normal after liver protective treatments. All patients underwent plain CT evaluation 2–3 days after the operation, and the images were compared with the contrast-enhanced images taken prior to the operation (Figure 2A). The CT examination revealed that the ablation zone covered the entire area in which the tumor was located (Figure 2B). Follow-up examinations with CT or magnetic resonance imaging (MRI) were initiated 1 month after operation (Figure 2C).

2.2 Follow-up visits

All patients were followed up 1 month after the operation and once every 3 months thereafter. After 2 years, the follow-up interval could be extended to every 3–6 months. During the follow-up visits, contrast-enhanced CT or magnetic resonance imaging of the liver, evaluation of alpha-fetoprotein levels and hepatic function, and routine blood tests were also performed. The average follow-up period of the patients included in this study was 22 (range: 9–38) months. No patients had local recurrence or transcoelomic metastasis to the abdominal wall and diaphragm. Five patients (21.7%) developed distant recurrence in the liver 4–9 months after ablation. Of these, 1 patient died 26 months after the initial ablation, another patient had distant metastasis 13 months after the initial ablation, and the 3 remaining patients have survived till date. Among the other 18 patients without distant tumor recurrence, 1 patient died of acute liver failure 3 months after ablation. The remaining 17 patients (73.9%) had satisfactory recovery during the postoperative follow up visits, with no signs of tumor recurrence identified during regular examinations (Figure 3).

3 Discussion

The efficacy of RFA is for the treatment of primary HCCs that fulfill the Milan criteria is similar to that of surgery. RFA has the advantage of being minimally invasive, but it also has a slightly higher recurrence rate than surgery. Compared with surgery, RFA for HCC has a higher rate of local recurrence. In addition, repeat ablation is notably more difficult to perform than initial ablation, and it also inevitably increases the chances of recurrence and metastasis of HCC. One-off complete RFA that reduces the overall recurrence rate of HCC by controlling the local recurrence rate may improve patient prognosis. The main challenge associated with RFA involves achieving one-off complete ablation of the tumor while reducing postoperative complications and minimizing trauma to patients.