

The 28th Lung Cancer Workshop

CT ガイド下ラジオ波焼灼療法の早期肺癌の治療成績

金澤 右¹・平木隆夫¹

Percutaneous CT-guided Radiofrequency Ablation for Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer

Susumu Kanazawa¹; Takao Hiraki¹¹Department of Radiology, Okayama University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Percutaneous radiofrequency ablation with CT guidance is an innovative treatment for lung malignancy that was first introduced worldwide in 2000. We herein evaluated the effectiveness of this treatment in patients with clinical stage I lung cancer and summarize the principles, characteristics, indications and practical issues associated with radiofrequency ablation for lung malignancy. **Methods.** We analyzed 50 nonsurgical patients (29 males and 21 females; mean age, 74.7 years) with clinical stage I (IA, n = 38; IB, n = 12) histologically proven non-small cell lung cancer who underwent percutaneous radiofrequency ablation with CT guidance. A total of 52 tumors were treated with 52 ablation sessions. **Results.** The median follow-up period was 37 months. Local progression was observed in 16 (31%) of the 52 tumors. The overall, cancer-specific and disease-free survival rates were 94%, 100% and 82% at one year, 86%, 93% and 64% at two years and 74%, 80% and 53% at three years, respectively. Therefore, radiofrequency ablation of clinical stage I non-small cell lung cancer provides promising patient survival outcomes, although local efficacy must be improved. Radiofrequency ablation for lung cancer is usually performed under local anesthesia and requires only a short hospital stay. Complications related to the procedure are generally not serious, indicating that this treatment is less invasive than surgery. However, based on our experience, lung tumors measuring more than 2 cm in diameter are not well controlled using radiofrequency ablation alone. **Conclusions.** Since there are currently no randomized controlled clinical studies comparing radiofrequency ablation and surgery or stereotactic irradiation therapy for lung cancer, the data of retrospective cohort studies are primarily referenced in published papers. This is one reason why this treatment is not well accepted in the field of lung cancer therapy. However, radiofrequency ablation has the potential to be used as an alternative therapy for lung cancer in cases in which surgery or stereotactic irradiation therapy are contraindicated.

(JLCC. 2014;54:848-853)

KEY WORDS — Radiofrequency ablation, Lung cancer, CT

要旨 — **目的.** 肺悪性腫瘍に対する経皮的 CT ガイド下ラジオ波焼灼療法は、2000年に開始された新たな局所治療である。本治療の I 期非小細胞肺癌への有効性について検討する。また、本治療の原理、特殊性、適応、治療の実際などについて俯瞰的にまとめる。**研究計画.** 我々の施設における I 期非小細胞肺癌 50 例 52 腫瘍 (IA 38 例, IB 12 例) について後方視的に検討し、同治療の世界的な成績についてもまとめた。**結果.** 経過観察期間中央値は 37 か月であった。腫瘍の局所再発率は 31% (16/52) であった。全生存率、疾患特異的生存率ならびに無疾患生存率は、各々 1 年で 94%、100% ならびに 82%、

2 年で 86%、93% ならびに 64%、3 年で 74%、80% ならびに 53% であった。治療はすべて局所麻酔下で行われ、入院期間も短く、副作用も少ないため、優れた低侵襲治療といえるが、一方では 2 cm を超える腫瘍では再発率が高いことが示されている。**結論.** 現在までに十分なランダム化比較試験は報告されておらず、後ろ向きコーホート研究のデータを主体にその治療成績に言及せざるを得ない状況にあるが、ラジオ波焼灼療法が施行された多くの患者は、様々な理由で手術ができない背景を抱えており、そのような患者については手術の代替治療になり得る可能性があると思われる。

¹岡山大学病院放射線科。

索引用語——ラジオ波焼灼療法, 肺癌, CT

はじめに

肺悪性腫瘍のラジオ波焼灼療法は, Goldberg ら¹の動物実験に引き続き, 2000年にDupuy ら²により世界で初めての臨床例が報告された。以来, 動物実験^{3,4}や臨床的検討⁵⁻¹¹の報告が多くなされている。我々は, 2001年5月に肺悪性腫瘍に対するラジオ波焼灼療法が施設の倫理委員会で承認されて以来, 2014年4月末までに, 567症例1510病変の肺悪性腫瘍にラジオ波治療を施行してきた。2004年12月には, 厚生労働省より肺悪性腫瘍のラジオ波治療は当院の高度先進医療として認められ限定された施設で先進医療として治療されてきたが, 現在は自由診療として取り扱われている。世界的にはこの治療を行う施設は増加しつつあり, ACCP (American College of Chest Physicians) は, ハイリスクのI期非小細胞肺癌の外科代替治療の1つとして, ガイドラインに記載している。¹² 我々の13年余りの経過観察では, ラジオ波焼灼療法は肺悪性腫瘍に対する極めて有用な局所療法であり, 広く普及すべき治療であると考えている。本稿では, ラジオ波治療の原理, 適応, 治療の実際などと我々のI期非小細胞肺癌の臨床経験を提示し, その成績などについて言及する。

1. ラジオ波焼灼療法の一般的原理と肺腫瘍のラジオ波焼灼療法の特殊性

ラジオ波は, ラジオ放送に使われるキロからメガヘルツの周波数を有する波長の長い電磁波である。ラジオ波は, 生体内のイオンの振動運動を誘発し, それによりジュール熱といわれる摩擦熱が生じる。生体内においては, 40℃までの熱は細胞のホメオスタシスを維持するのに適当であるが, 42~45℃においては, 化学療法や放射線療法を併用することにより熱による細胞死能力が増強され, これらはハイパーサーミアとして治療応用されている。¹³ 46℃では, 60分間の曝露により, 熱のみで不可逆的な細胞損傷が起こる。¹⁴ 50~52℃になると, 4~6分間で不可逆的な細胞損傷が得られる。ラジオ波焼灼療法では, 通常60~100℃の熱が用いられ, 短時間で確実に細胞内蛋白凝固が誘発され, 凝固壊死が得られる。¹⁴

治療においては, ラジオ波発生装置(ジェネレーター), 病変に刺入する電極針, 対極板が必要で, 電極針には直針(非展開針)と腫瘍内で傘状に展開する展開針の2種類があり, 腫瘍の大きさ, 部位などにより使い分けされる。肺悪性腫瘍においては, コンピューター断層撮影

(computed tomography, 以下CT)でガイドしながら経皮的に電極針を刺入するのが通常である。

この治療は肝腫瘍に用いられることが多いが, 肺腫瘍を対象とする場合には肝腫瘍と比べていくつかの相違がある。第一に, 周囲が肺の空気で囲まれているため, 実質臓器である肝臓に比べて熱や電流が伝わりにくい。これにより, 熱が局所に限局するという利点もあるが, 周囲に焼灼領域が広がりにくく, 焼灼の安全領域を確保するのに問題となる。第二に, 胸郭には心大血管, 肺野の肺動静脈, 気管支が存在するが, 心臓や大きな血管や気管支に接する腫瘍は, 血流や気流による冷却効果で完全な焼灼効果が得られないことが多い。¹⁵ 第三に, 肺に電極針を刺入することによる気胸の高頻度発生も, 肺腫瘍を対象として治療する場合の特殊性といえる。

2. 適応と対象

ラジオ波焼灼療法の適応として, 我々の施設の倫理委員会の承認事項としては「原則として外科的治療法の適応とならない胸部腫瘍を持つ症例」としており, 厳密な適応を定めてはいない。現実的には, 我々がラジオ波治療を施行した約90%は転移性肺腫瘍であり, これらの症例は部分肺切除など前治療のある症例が多い。一方で原発肺癌の術後再発も含まれているし, 心肺機能低下などにより初診時に外科的治療法が不可能であった原発性肺癌症例も少数ながら含まれている。化学療法による全身治療, 放射線治療による局所治療を施行している症例も多く含まれる。良い治療予後を得るためには, 他臓器転移のないこと, あったとしても完治されていることが望ましい。この治療が患者の生命予後に良い影響を与える可能性を考え, 概ね以下のような適応・非適応を考えている。

- 1) 腫瘍径は焼灼後の完全壊死が期待できる2 cm以下が望ましい。
- 2) 治療個数は, 1回で片肺3個までが現実的である。
- 3) 化学療法に多くの病巣は反応して消失やサイズの縮小が見られたが, 反応の見られない病巣が1~3個程度見られた場合も, 適応と考える。
- 4) 手術後再発(胸腔鏡手術後を含む)で, 病巣単発例も適応とする。
- 5) リンパ節や他臓器に転移がない, あるいはあっても制御可能である。
- 6) 身体的条件として重篤な心臓, 肝臓, 腎臓などの機能障害, 制御困難な糖尿病などが無い。

7) 慢性間質性肺炎患者では、ラジオ波焼灼療法により肺炎が増悪することがあり、原則として適応としていない。

8) 片肺患者は術後合併症の際のリスクを考え、適応としない。

9) 凝固系では、血小板数が5万以上、PT-INRが1.5未満。

10) 呼吸機能としては、FEV_{1.0}が1.0 l以上。

11) 上記の条件を満たさないが、化学療法や放射線治療を組み合わせることにより、予後の改善が期待できる可能性がある場合。この場合、外科医、放射線治療医、腫瘍内科医と適応を協議してラジオ波治療を実施する。

11) については、今のところ1例1例について各々の立場から経験的に、あるいは仮定的に議論をして判断しているに過ぎず、定説やエビデンスがあるわけではない。

我々の治療した567症例の年齢は24~94歳(平均63.9歳)、1510病変のサイズは3~80 mmで、平均16.4 mmである。年齢や病変の存在部位による適応の制限は原則としていないが、前述のごとく大きな血管・気管支や心臓に接する腫瘍は、血流による冷却効果で完全な焼灼効果が得られないことが多いので、化学療法や放射線外照射などの併用なしには適応と考えていない。また、縦隔沿いに走行する横隔神経に近い腫瘍を焼灼する際には、時に横隔神経麻痺を起こすことがあるので、呼吸機能が悪い患者では適応としていない。

3. 治療の実際と副作用

術前検査、術後観察を含め4~7日間の入院期間で治療を行っている。実際の治療においては、局所麻酔を用いてCT透視下に電極針を病変に刺入する(Figure 1A, 1B)。本治療開始当初は、Cool-tip needle (RADIONICS)を用いてきたが、近年は多くの病変にLeVein needle (Boston Scientific)を用いている。前者が直針(非展開針)であるのに対し、後者は展開針であり、前者は穿刺した針を中心に辺縁に向かって焼灼範囲が広がるが、後者は腫瘍の周囲に展開した針により辺縁から中心に焼灼範囲が広がってくる。我々の成績では、展開針のほうが非展開針より局所制御率に優れているとの結果が出ており、可能な限り展開針を用いている。¹¹ 腫瘍細胞の潜在的な腫瘍周囲への広がりを考慮して、原発性肺癌ではCTで認められる腫瘍径より少なくとも15 mm、転移性肺腫瘍では少なくとも10 mm大きく展開する針を使用して、腫瘍中心だけではなく腫瘍辺縁の遠位と近位も十分に焼灼するように心がけている(Figure 1B)。十分な焼灼がなされると、CT上では病変周囲に全周性にスリガラス状陰影が広がる(Figure 1C)。

麻酔は、原則として局所麻酔である。胸膜直下病変で

は焼灼に伴う疼痛が強いので硬膜外麻酔を併用している。また、これらの疼痛を減じるために、あえて人工的に気胸を起こして壁側胸膜に高熱が当たらないような手法も試みている。

少数例の経験ではあるが、サイズが3 cmより大きな腫瘍に対して、ラジオ波焼灼療法後に放射線治療を行い、良い成果を上げることもある。¹⁶

術中の副作用としては疼痛、灼熱感、気胸などが挙げられる。^{17,18} 術中気胸は約40%で経験するが、必要な場合はCT透視下にエラスター針を胸腔内に刺入し、一時的な脱気を行い、治療を継続する。術後に持続脱気を必要とした症例は全体の10%未満であり、これらの人々は通常より2日間程度入院が延長することとなる。後日の治療を要するような気胸は、高齢者、穿刺回数が多い症例で多い傾向にある。術中術後に血痰が出ることもまれにあるが、これは特に問題のない経過をたどる。術後37.5°C以上の発熱が見られることもあるが、通常はすぐに治まる。無菌性反応性の肺炎や胸膜炎と思われる症例も経験するが、これらは呼吸器内科医の協力のもとに必要に応じてステロイド剤治療を行い、治癒を得ている。焼灼部位により、横隔神経麻痺や上腕神経麻痺を経験することがまれにあるので、術前に腫瘍の焼灼域とこれらの神経の関係を十分に検討する必要がある。なお、肺のラジオ波焼灼療法1回についての呼吸機能の損失は術後3か月でVC、FEV_{1.0}ともに5%弱である。¹⁹ 術関連死亡であるが、我々の経験では、術後1週間以内に大量咯血で2例、1週間以後では片肺症例の難治性気胸による呼吸不全1例、大量咯血1例で、手技総数から考えて頻度は0.4%であった。

4. 治療の評価

治療の評価は原則として定期的なCTによる経過観察で行う。通常、術後1, 3, 6, 12か月に単純ならびに造影CTを行い、以後経過に応じて6か月ないし12か月の間隔でCTでの評価を行う。焼灼後の炎症性変化により、CT上の腫瘍部陰影は術後数か月サイズが拡大するが、局所制御できた場合は、術後4か月以降には縮小する(Figure 1D, 1E)。また、再発した場合は造影CTで再発部が濃染する。FDG PET-CTも治療の術前ならびに術後評価には有用であり(Figure 1F)、原発性肺癌については、ほとんどの症例で試行している。

5. 肺癌ラジオ波焼灼療法の世界的成績

肺癌、特に早期肺癌のラジオ波焼灼療法の成績についてはいくつかの報告がなされているが、大規模な多施設前向き臨床研究は、未だにない。Lencioniら¹⁰は、多施設前向き臨床研究(the RAPTURE study、経過観察期間の

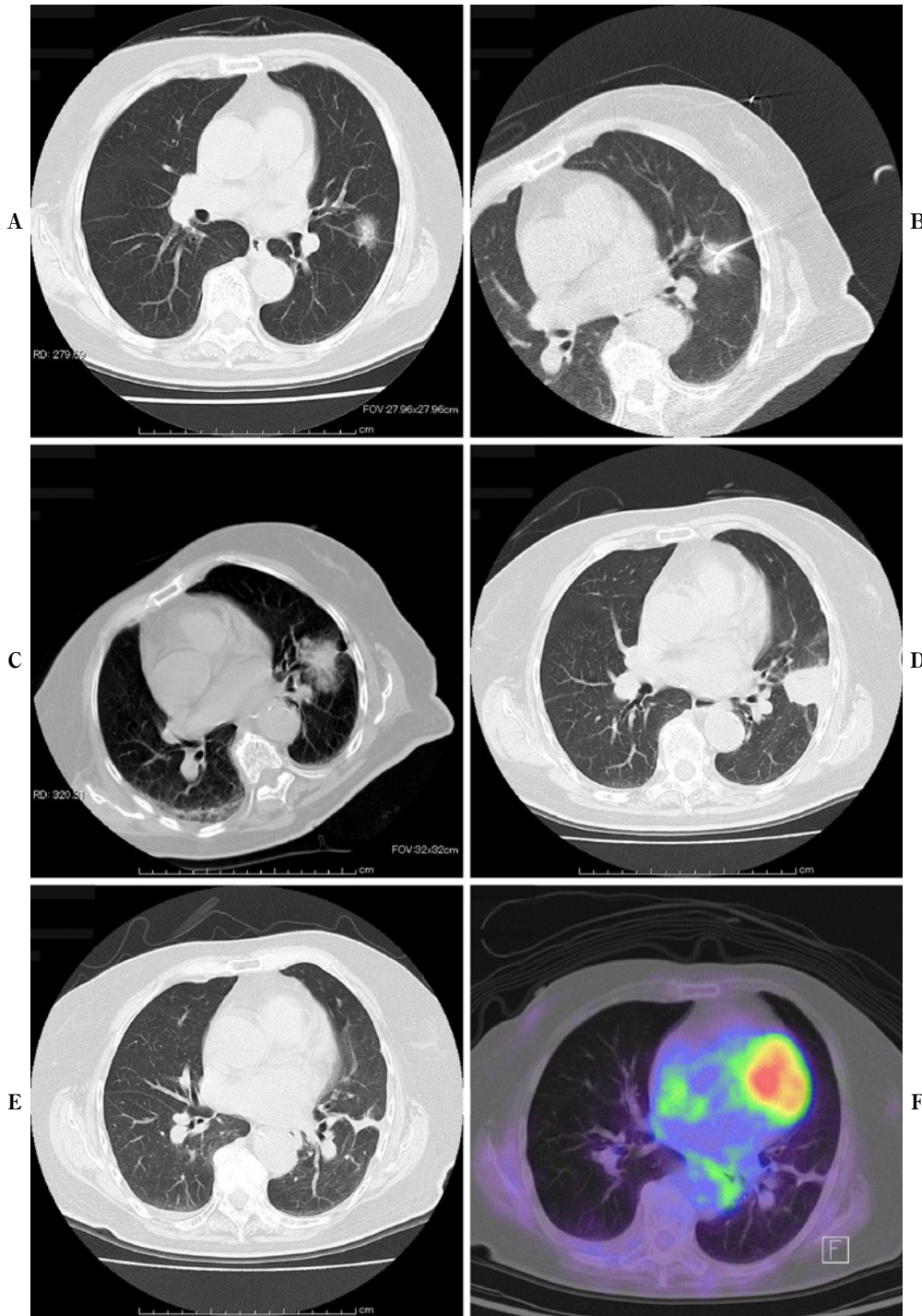


Figure 1. **A:** A well-differentiated adenocarcinoma in the left lower lung lobe is depicted on a chest CT scan. **B:** CT scan showing an expanded electrode measuring 4 cm in diameter being inserted into the tumor. Slight pneumothorax is observed. **C:** Immediately after RFA, the tumor is fully surrounded by ground-glass attenuation on a CT scan. **D:** CT scan obtained four months after RFA showing the ablated area as a solid shadow measuring 4 cm in diameter. **E:** CT scan obtained 12 months after RFA showing the ablated area as a small liner shadow. **F:** FDG PET-CT scan obtained 24 months after RFA showing no accumulation of FDG in the ablated area. The patient exhibited no recurrence or metastasis for seven years after ablation.

中央値は24か月)を行い、33例の非小細胞肺癌を評価した。その結果、全生存率は1年70%、2年48%、疾患特異的生存率は1年92%、2年73%であり、このうちI期非小細胞肺癌では、2年全生存率75%、疾患特異的生存率は92%であった。Pennathurら²⁰のI期非小細胞肺癌19例(IA期11例、IB期8例、経過観察期間の中央値は29か月)のラジオ波焼灼療法の成績は、全生存率1年95%、2年68%である。Simonら²¹は、I期75例を含む116例の非小細胞肺癌(経過観察期間の中央値は20.5か月)のラジオ波焼灼療法の成績をまとめ、全生存率を1年78%、2年57%、3年36%、4年27%、5年27%と報告しているが、これらの症例はラジオ波焼灼療法単独でなく全身化学療法、放射線外照射を併用しているものが多く、純粋にラジオ波焼灼療法の成績とはいえない。Lanutiら²²は、34例のI期非小細胞肺癌(IA期29例、IB期5例、経過観察期間の中央値は17.3か月)のラジオ波焼灼療法の成績を全生存率1年85%、2年78%、3年47%と報告している。Zemlyakら²³は、I期非小細胞肺癌で亜区域切除術が行われた25例と同時期にラジオ波焼灼療法が行われた12例、経皮的凍結治療が行われた27例を比較して、3年の全生存率は各87.1%、87.5%、77%、疾患特異的生存率は90.6%、87.5%、90.2%、無病生存率は60.8%、50%、45.6%として、治療法による成績に有意差はなかったと報告している。これらはいずれも後ろ向き研究である。Kimら²⁴は、後ろ向き研究ながらI期非小細胞肺癌患者270例から性、年齢、ステージ、治療時期をマッチングさせた外科的切除14例、ラジオ波焼灼療法8例を抽出して生存期間を比較したところ、外科的切除例45.5か月、ラジオ波焼灼療法例33.2か月で有意差はなかった。なお、肺機能はFEV_{1.0}(l)が外科的切除例2.3l、ラジオ波焼灼療法例1.5lで有意差を認めたとしている。

6. 岡山大学病院における早期肺癌のラジオ波焼灼療法の成績

岡山大学病院においては、2001年5月から2014年4月末までに、原発性肺癌は133腫瘍を治療している。I期非小細胞肺癌では、50例(29男性、21女性；平均年齢74.7歳；IA38例、IB12例)の評価を行ってHirakiらが報告した。²⁵50例の計52個の腫瘍に対して52回の治療セッションが施行された。CTCAEグレード2および3の副作用は、12%(6/52)および6%(3/52)で生じた。経過観察期間の中央値は37か月で、腫瘍の局所再発率は31%(16/52)であった。全生存率と疾患特異的生存率は、各々1年94%と100%、2年86%と93%、3年74%と80%、5年61%と74%であった。IA期とIB期では、各々1年95%と92%、2年89%と73%、3年80%と

50%、5年63%と50%であり、生存率はIA期のほうが良好であったが、統計学的な有意差はなかった(P=0.057)。これらは諸家の報告と比較して成績が良いと思われるが、20%の症例がスリガラス状陰影肺癌であることがその原因かもしれない。

現状のまとめ

現在までランダム化比較試験は報告されておらず、後ろ向きコーホート研究のデータを主体にその治療成績に言及せざるを得ない。ラジオ波焼灼療法が施行された多くの患者は、様々な理由で手術ができない背景を抱えており、そのような患者については手術の代替治療になり得る可能性がある数字が出てきていると思われる。定位放射線治療との治療成績の比較についても今後の検討が必要である。²⁶

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McLoud TC. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Acad Radiol*. 1995;2:776-784.
2. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:57-59.
3. Miao Y, Ni Y, Bosmans H, Yu J, Vaninbrouckx J, Dymarkowski S, et al. Radiofrequency ablation for eradication of pulmonary tumor in rabbits. *J Surg Res*. 2001;99:265-271.
4. Lee JM, Jin GY, Li CA, Chung GH, Lee SY, Han YM, et al. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of lung VX2 tumors in a rabbit model using a cooled tip-electrode: feasibility, safety, and effectiveness. *Invest Radiol*. 2003;38:129-139.
5. Steinke K, Habicht JM, Thomsen S, Soler M, Jacob AL. CT-guided radiofrequency ablation of a pulmonary metastasis followed by surgical resection. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002;25:543-546.
6. Kim TS, Lim HK, Lee KS, Yoon YC, Yi CA, Han D. Imaging-guided percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastatic nodules caused by hepatocellular carcinoma: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181:491-494.
7. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer: results in 20 non-surgical candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:1306-1312.
8. Yasui K, Kanazawa S, Sano Y, Fujiwara T, Kagawa S, Mimura H, et al. Thoracic tumors treated with CT-guided radiofrequency ablation: initial experience. *Radiology*. 2004;231:850-857.
9. Sano Y, Kanazawa S, Gobara H, Mukai T, Hiraki T, Hase

- S, et al. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies: a large single-center experience. *Cancer*. 2007;109:1397-1405.
10. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol*. 2008;9:621-628.
 11. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Sano Y, Fujiwara H, Date H, et al. Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19:706-711.
 12. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl):e278S-e313S.
 13. Seegenschmiedt MH, Brady LW, Sauer R. Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects. *Am J Clin Oncol*. 1990;13:352-363.
 14. Goldberg SN, Gazelle GS, Halpern EF, Rittman WJ, Mueller PR, Rosenthal DI. Radiofrequency tissue ablation: importance of local temperature along the electrode tip exposure in determining lesion shape and size. *Acad Radiol*. 1996;3:212-218.
 15. Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Fujiwara H, Tajiri N, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors close to the heart or aorta: evaluation of safety and effectiveness. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:733-740.
 16. Mukai T, Mimura H, Gobara H, Takemoto M, Himei K, Hiraki T, et al. Radiofrequency ablation followed by radiation therapy for large primary lung tumors. *Acta Med Okayama*. 2007;61:177-180.
 17. Shankar S, vanSonnenberg E, Silverman SG, Tuncali K, Morrison PR. Management of pneumothorax during percutaneous radiofrequency ablation of a lung tumor: technical note. *J Thorac Imaging*. 2003;18:106-109.
 18. Hiraki T, Tajiri N, Mimura H, Yasui K, Gobara H, Mukai T, et al. Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors. *Radiology*. 2006;241:275-283.
 19. Tada A, Hiraki T, Iguchi T, Gobara H, Mimura H, Toyooka S, et al. Influence of radiofrequency ablation of lung cancer on pulmonary function. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:860-867.
 20. Pennathur A, Luketich JD, Abbas G, Chen M, Fernando HC, Gooding WE, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of stage I non-small cell lung cancer in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134:857-864.
 21. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*. 2007;243:268-275.
 22. Lanuti M, Sharma A, Digumarthy SR, Wright CD, Donahue DM, Wain JC, et al. Radiofrequency ablation for treatment of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:160-166.
 23. Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger TV. Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;211:68-72.
 24. Kim SR, Han HJ, Park SJ, Min KH, Lee MH, Chung CR, et al. Comparison between surgery and radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Radiol*. 2012;81:395-399.
 25. Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Matsui Y, Toyooka S, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation of clinical stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:24-30.
 26. Bilal H, Mahmood S, Rajashanker B, Shah R. Is radiofrequency ablation more effective than stereotactic ablative radiotherapy in patients with early stage medically inoperable non-small cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:258-265.