

Galimybės nustatyti stemplės vėžio išplitimą prieš operaciją

Possibilities of preoperative staging of esophageal cancer

Paulius Gradauskas, Romaldas Rubikas

Kauno medicinos universiteto Torakalinės chirurgijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas

El. paštas: torchir@takas.lt

Clinic of Thoracic Surgery, Kaunas University of Medicine, Eivenių str. 2, LT-50009 Kaunas, Lithuania

E-mail: torchir@takas.lt

Įvadas / tikslas

Operacinį stemplės vėžio gydymą galima planuoti tik jeigu tikimasi atlikti R0 rezekciją. Tyrimo tikslas – įvertinti priešoperacinių paciento tyrimų galimybes nustatyti stemplės vėžio klinikinę stadiją (cTNM).

Ligoniai ir metodai

Perspektyviuoju būdu analizuoti 62 pacientų, kuriems dėl vėžio buvo atliktos stemplės rezekcijos ir dviejų arba trijų laukų limfadenektomijos, duomenys. Klinikinė stadija (cTNM) buvo nustatyta atlikus ezofagoskopiją, rentgenokontrastinį stemplės tyrimą, kaklo ir pilvo ultragarsinį tyrimą ir kaklo, krūtinės bei pilvo viršutinio aukšto kompiuterinę tomografiją. Šio kompleksinio klinikinio ištyrimo rezultatai lyginami su patologine ligos stadija (pTNM), nustatyta patologiiniu morfologiniu pašalintų organų komplekso tyrimu.

Rezultatai

Priešoperacinio tyrimo jautrumas, specifiškumas ir bendras tikslumas buvo atitinkamai 22,2%, 96,2% ir 85,5% vertinant vietinį; 41,7%, 80,8% ir 58,1% vertinant sritinį; 33,3%, 98,2% ir 91,9% vertinant tolimą naviko išplitimą.

Išvada

Klinikiniu tyrimu pakankamai tiksliai įvertinamos tolimos stemplės vėžio metastazės, tačiau tiek lokalus, tiek sritinis naviko išplitimas – nepakankamai.

Reikšminiai žodžiai: stemplės vėžys, naviko stadija, diagnostika, kompiuterinė tomografija, stemplės rentgenokontrastinis tyrimas

Background / objective

Only in case of performing R0 esophageal resection it is reasonable to plan surgical treatment of esophageal cancer. The aim of this study was to evaluate the possibilities of preoperative noninvasive staging of esophageal carcinoma.

Patients and methods

Sixty-two patients were examined prospectively before esophageal resection with 2-field or 3-field lymphadenectomy performed due to cancer. The investigation consisted of esophagoscopy, barium swallow, cervical and abdominal ultrasonography, cervical, chest and upper abdominal computed tomography. The clinical stage (cTNM) was compared to pathomorphological one (pTNM).

Results

The sensitivity and specificity of preoperative assessment were, respectively, 22.6 and 96.2 percent in T staging; 41.7 and 80.8 percent in N staging; and 33.3 and 98.2 percent in M staging.

Conclusion

The accuracy of the preoperative staging of esophageal carcinoma is sufficient in M staging, but too low in T and N staging.

Keywords: esophageal carcinoma, preoperative staging, computed tomography, barium swallow, diagnostics

Įvadas

Stemplės rezekcija, vienmomentiškai atkuriant virškinamojo trakto vientisumą su limfadenektomija arba be jos, lieka pagrindinis rezektabilios stemplės karcinomos gydymo metodas [1–3]. 2000-aisiais paskelbtas sąrašas torakochirurginių intervencijų, atitinkančių įrodymais grįstos medicinos praktikos reikalavimus. Tik septynios bendrosios torakalinės chirurgijos praktikoje atliekamos operacijos buvo priskirtos prie pirmosios (aukščiausios) kategorijos, į kurią patenka operacijos, grįstos atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais. Dvi iš septynių operacijų yra stemplės rezekcijos dėl vėžio, iš jų viena – su neoadjuvantiniu gydymu, kita – be jo [3].

Gerų rezultatų galima tikėtis tik atlikus visišką tiek pirminio, tiek galimų metastazinių židinių rezekciją. Pacientams, neturintiems tolimų hematogeninių metastazių, svarbiausiu prognozinio veiksnio tampa rezekcijos (R kriterijaus) ir limfadenektomijos radikalumas [4–9]. Operacinę stemplės vėžio gydymą galima planuoti tik jeigu tikimasi atlikti R0 rezekciją. Todėl būtina prieš operaciją maksimaliai tiksliai įvertinti ligos išplitimą (nustatyti stadiją). Šio tyrimo tikslas – įvertinti priešoperacinių neinvazyvių tyrimo metodų galimybes nustatyti stemplės vėžio vietinį ir sritinį išplitimą.

Ligoniai ir metodai

Kauno medicinos universiteto klinikų Torakalinės chirurgijos klinikoje nuo 1997 m. sausio 1 d. iki 2004 m.

rugpjūčio 1 d. atliktos 68 rezekcinės stemplės vėžio operacijos. Visi pacientai prieš operaciją tirti pagal klinikoje priimtą protokolą, nustatyta galimybė rezekuoti naviką ir operuoti ligonį. Visi duomenys perspektyviu būdu kaupiami klinikos duomenų bazėje. Kriterijai, kuriais vadovautasi įtraukiant ligonius į tyrimą, buvo šie:

1. Ligonis sirgo stemplės vėžiu.
2. Priešoperaciniai tyrimai (stemplės rentgeno-contrastinis tyrimas, ezofagoskopija, krūtinės rentgenograma, kaklo, krūtinės ir viršutinio pilvo aukšto kompiuterinė tomografija, kaklo ir pilvo organų ultragarsinis tyrimas) buvo visaverčiai ir atlikti Kauno medicinos universiteto klinikų specialistų.
3. Operacijos metu atlikta stemplės rezekcija ir standartinė dviejų arba trijų laukų limfadenektomija (pagal Tarptautinės stemplės ligų draugijos (ISDE) susitarimą) [10].
4. Patologinio morfologinio tyrimo metu ištirti ne mažiau kaip šeši sritiniai limfmazgiai, aprašytas naviko išplitimas į adventiciją ir gretimus organus.

Į tyrimą neįtraukti tie ligoniai, kurių prieš operaciją nebuvo galimybės iki galo ištirti mūsų ligoninėje arba patologiniu morfologiniu būdu buvo ištirti mažiau negu šeši sritiniai limfmazgiai.

Klinikiniame tyrime analizuojami 62 ligoniai, iš jų 59 vyrai (85,5%) ir 9 moterys (13,5%). Ligonių amžius buvo $63,2 \pm 11,1$ metų. Keturiolika ligonių (22,6%) sirgo liaukiniu, o 48 (77,4%) – plokščialas-

teliu stemplės vėžiu. Trisdešimt keturiems pacientams atlikta trijų laukų (54,8%) ir 28 pacientams – dviejų laukų (45,2%) limfadenektomija. Patologiniu morfologiniu būdu ištirta $12,48 \pm 8,21$ sritinių limfmazgių iš vieno pašalinto organų komplekso. Ligonių pasiskirstymas pagal ligos stadiją teikiamas 1 lentelėje.

Klinikinė ligos stadija (cTNM) nustatyta Torakalinės chirurgijos klinikos gydytojų aptarime, įvertinant visų atliktų priešoperacinių tyrimų duomenis, ir įrašyta priešoperacinėje epikrizėje. Panaudojus galutinius patologinio histologinio tyrimo rezultatus buvo vertintas priešoperacinio ištyrimo jautrumas, specifiškumas, teigiama ir neigiama prognozinės vertės ir bendras tikslumas nustatant vėžio vietinį išplitimą į gretimus organus (T4 +/-), sritinį išplitimą į limfmazgius (N1 +/-) ir tolimas metastazes (M1 +/-).

Rezultatai

Trisdešimt dviem pacientams (51,61%) po operacijos ir patologinio morfologinio ištyrimo ligos stadija pasikeitė (2 lentelė): 5 (8,06%) ligoniams stadija sumažėjo, o kitiems 27 (43,55%) ji padidėjo. Priešoperacinių tyrimų jautrumas nustatant stemplės vėžio iš-

plitimą tesiekia 22,2–41,7. Geriausi rezultatai gautami vertinant tolimą stemplės vėžio išplitimą (M1). Bendras priešoperacinio ištyrimo tikslumas šiuo atžvilgiu siekia 91,9%, tačiau jautrumas lieka 33,3%. Pakankamai didelis ištyrimo specifiškumas nustatant naviko išplitimą į gretimus organus (T4), tačiau dėl itin mažo jautrumo bendras tikslumas šiuo atžvilgiu tesiekia 85,5%. Priešoperacinis naviko sritinio išplitimo vertinimas (N1) yra mažai jautrus (41,7%) ir nepakankamai specifiškas (80,8%).

Diskusija

Neinvazinis stemplės vėžio stadijos nustatymas iki šiol kelia nemažai problemų daugelyje klinikų. Net ir endoskopinis ultragarsinis tyrimas ar pozitronų emisijos tomografija, perspektyviųjų daugiacentrių tyrimų duomenimis, pasižymi tam tikrais trūkumais [11–14].

Rentgenokontrastinis stemplės tyrimas

Šis tyrimas suteikia vertingos informacijos apie naviko lokalizaciją, jo topografinį santykį gretimų organų atžvilgiu ir infiltracijos apimtį. Atidžiai rentgenoskopuojant galima pastebėti ir įvertinti naviko infiltraci-

1 lentelė. Ligonų pasiskirstymas pagal ligos stadiją

| Ligos stadija | Ligonų skaičius po priešoperacinių tyrimų (cTNM) | Procentai (cTNM) | Ligonų skaičius po operacijos (pTNM) | Procentai (pTNM) |
|---------------|--|------------------|--------------------------------------|------------------|
| I | 9 | 14,52 | 4 | 6,45 |
| II A | 30 | 48,38 | 19 | 30,65 |
| II B | 6 | 9,68 | 11 | 17,74 |
| III | 16 | 25,81 | 23 | 37,1 |
| IV a | 0 | 0 | 4 | 6,45 |
| IV b | 1 | 1,61 | 1 | 1,61 |
| Iš viso | 62 | 100 | 62 | 100 |

2 lentelė. Priešoperacinių ligonio tyrimų tikslumas, vertinant stemplės vėžio vietinį, sritinį ir tolimą išplitimą

| | Jautrumas (proc.) | Specifiškumas (proc.) | Teigiama prognozinė vertė (proc.) | Neigiama prognozinė vertė (proc.) | Bendras tikslumas (proc.) |
|--------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Vertinant T4 | 22,2 | 96,2 | 50,0 | 87,9 | 85,5 |
| Vertinant N1 | 41,7 | 80,8 | 75,0 | 50,0 | 58,1 |
| Vertinant M1 | 33,3 | 98,2 | 66,7 | 93,2 | 91,9 |

nį plitimą pogleiviu, o tai papildoma ezofagoskopijos duomenimis [15]. Prancūzijoje atliktas perspektyvusis tyrimas nurodė, kad rentgenokonstrastiniu stemplės tyrimu galima gana tiksliai prognozuoti galimybę pašalinti naviką. Stemplės ašies nuokrypis nuo įsivaizduojamos linijos, turinčios eiti stemplės spindžio viduriu per visą krūtinės aukštį, statistiškai reikšmingai nurodė radikalią rezekciją (R0) negalimumą [16]. Japonijos tyrėjų grupė įrodė, kad rentgenokonstrastinio stemplės tyrimo tikslumas vertinant ankstyvo stemplės vėžio (Tis, T1) invazijos gylį gali siekti 90% [17].

Ultragarsinis tyrimas

Stemplė ir ją drenuojantys limfiniai takai bei mazgai lokalizuojasi trijose anatomicinėse srityse, todėl visos jos ir yra tiriamos ultragarsu. Japonijos tyrėjų duomenimis, ultragarsu stemplės vėžio metastazes kaklo limfmazgiuose galima nustatyti 74,5% jautrumu ir 94,1% specifiškumu. Bendras tyrimo tikslumas, lyginant su operacinės medžiagos morfologiniu tyrimu, siekia 87,6% [18].

Endoskopinis ultragarsinis tyrimas (EUT) atliekamas specialiu ultragarsiniu davikliu tiriant stemplės sienelę ir gretimas struktūras iš stemplės spindžio pusės. Dauguma autorių šį tyrimo metodą laiko informatyviausiu vertinant naviko vietinį ir sritinį išplitimą, taip pat prognozuojant ligos eigą [19, 20]. EUT gali suteikti papildomos informacijos ne tik apie paraezofaginių, bet ir pilvinių kamienų supančių limfmazgių būklę [21]. Vertinant naviko infiltracijos gylį (T kriterijų) EUT tikslumas siekia 83–89%, jautrumas 82–85%, o specifiškumas – 82–90% [19, 20]. Vertinant sritinį naviko išplitimą (N kriterijų) EUT jautrumas siekia 68%, specifiškumas – 75%, o bendras tikslumas – 71–89% [21]. Tačiau šio tyrimo vertę gerokai sumenkina Vokietijoje atliktas retrospektyvusis tyrimas, kuris rėmėsi ekspertų vertinama vaizdo įrašuose dokumentuota EUT medžiaga. Pirmą kartą ekspertai vertino įrašus žinodami tik naviko lokalizaciją (vertinimas akiai), antrą kartą jiems papildomai buvo pateikti endoskopijos ir kompiuterinės tomografijos duomenys (atviras vertinimas). Šiuos pacientus tyrusių specialistų interpretacijos tikslumas siekė 73%, tačiau ekspertams akiai vertinat vaizdo medžiagą tikslumas tebuvo 53%, o vertinant atvirai – 62%. Ekspertų vertinimas nuo tyrėjų interpretavimo abiem atvejais statistiškai reikšmingai skyrėsi [12].

Pilvo ultragarsinis tyrimas padeda nustatyti, ar yra tolimų metastazių arba sritinių metastazių pilvo limfmazgiuose. Tyrimo duomenys dažniausiai derinami su kompiuterinės tomografijos (KT) rezultatais [20].

Kompiuterinė tomografija (KT)

Tai plačiausiai naudojamas tyrimas stemplės naviko peraugimui į gretimus organus (T4) ir sritinėms bei tolimoms metastazėms diagnozuoti [21, 22]. Vertinant vietinį naviko išplitimą (T kriterijų) KT tikslumas siekia 68–75% (jautrumas ir specifiškumas – atitinkamai 69% ir 60%) [20]. Atkreiptinas dėmesys į itin didelę neigiamą prognozinę KT vertę (97,3%), vertinant naviko peraugimą į aortą ar tracheobronchinę medį. Tai reiškia, kad remiantis šiuo tyrimu galima patikimai ekskliuduoti naviko nerezektabilumą minėtųjų struktūrų atžvilgiu. Vertinant sritinį naviko išplitimą (N kriterijų) KT tikslumas yra 66–78%, o vertinant tolimas metastazes (M kriterijų) – 74%. Šiais rodikliais KT tyrimas nenusileidžia branduolių magnetinio rezonanso ir pozitronų emisijos tomografijai, o pagrindinis pranašumas yra šio tyrimo nebrangumas ir galimybė atlikti kitose gydymo įstaigose [21]. Mūsų tyrimo duomenimis, KT specifiškumas yra netgi didesnis, negu nurodomas kitų autorių.

Branduolių magnetinis rezonansas (BMR)

Įdiegus šį tyrimą į klinikinę praktiką tikėtasi naudoti vertinant vėžio išplitimą tarpuplautyje. Tačiau atlikus perspektyviusius tyrimus konstatuota, kad BMR tikslumas vertinant tiek T kriterijų (60%), tiek N kriterijų (64%) gerokai nusileidžia pigesnio ir prieinamesnio KT tyrimo tikslumui. Todėl šiuo metu BMR rekomenduojamas tik siekiant diagnozuoti tolimąsias metastazes (M kriterijų) [20].

Pozitronų emisijos tomografija (PET)

Kai kurie autoriai teigia, kad šio tyrimo diagnostinė vertė pranoksta KT [22, 23], ypač vertinant tolimas metastazes [24]. Perspektyviaisiais tyrimais konstatuota, kad vertinant sritinį naviko išplitimą (N kriterijų) PET pasižymi didesniu jautrumu negu KT (atitinkamai 30% ir 11%), tačiau specifiškumas statistiškai reikšmingai mažesnis (atitinkamai 90% ir 95%). Todėl bendras PET tikslumas nors ir nereikšmingai, ta-

čiau mažesnis nei KT (atitinkamai 82% ir 83%) [14]. Dauguma tyrėjų sutaria, kad pagrindinis PET trūkumas nustatant stempės vėžio stadiją yra nepakankama teigiama prognozinė vertė dėl pernelyg mažo specifškumo [14].

Lyginant su literatūros šaltiniais, mūsų klinikinio ištyrimo nenaudojant EUT ir PET rezultatai yra pakankami. Didesnio jautrumo galėtumėme tikėtis į klinikinę praktiką įdiegę EUT, tačiau ir šiuo tyrimu negalima visiškai tiksliai įvertinti stempės vėžio vietinio ir sritinio išplitimo. Todėl vis dažniau prabylama apie minimaliai invazinį stempės vėžio stadijos nustatymą pasitelkiant vaizdo torakoskopiją ir vaizdo laparoskopiją. Šiais tyrimais pasiektas puikus rezultatas: 97% tikslumas ir 100% jautrumas. Pagrindinis trūkumas tas, kad būtinos papildomos operacijos sukėlus bendrinę nejautrą ir didelę operuojančio chirurgo patirtis, susijusi ir su endoskopine,

ir su atvirąja krūtinės ir pilvo chirurgija [25, 26]. Be to, tam tikrų ypatumų turi ir endoskopinio tyrimo metu paimtų limfmazgių patologinis morfologinis tyrimas, nes kai kuriais atvejais tik detali imunohistocheminė analizė leidžia tiksliai nustatyti, ar juose yra mikrometastazių [27].

Išvados

Priešoperacinio tyrimo specifškumas vertinant stempės vėžio vietinį išplitimą yra pakankamas (96,2%), tačiau dėl mažo jautrumo bendras tikslumas yra nedidelis (85,5%). Vertinant stempės vėžio sritinį išplitimą priešoperacinio ištyrimo jautrumas, specifškumas ir tikslumas yra nepakankami – atitinkamai 41,7%, 80,8% ir 58,1%. Priešoperacinis stempės vėžio tolumo išplitimo vertinimas yra pakankamai specifškas (98,2%) ir tikslus (91,9%), tačiau nepakankamai jautrus (33,3%).

LITERATŪRA

1. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003;4: 481–489.
2. Law S, Wong J. What is appropriate treatment for carcinoma of the thoracic esophagus. *World J Surg* 2001, 25: 189–195.
3. Lee JS, Urschel DM, Urschel JD. Is general thoracic surgical practice evidence based. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 429–431.
4. Stein HJ, Brucher BL, Sendler A, Siewert JR. Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol* 2001; 10: 103–111.
5. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam JB Jr, Ajani JA, Dolormente M, Francisco R, Komaki RR, Lara A, Martin F, Rice DC, Sarabia AJ, Smythe WR, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 2002; 236: 376–385.
6. Roder JD, Busch R, Stein HJ, Fink U, Siewert JR. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Br J Surg* 1994; 81: 410–413.
7. Sagar PM, Johnston D, McMahon MJ, Dixon MF, Quirke P. Significance of circumferential resection margin involvement after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1386–1388.
8. Blewett CJ, Miller JD, Ramlawi B, Young JE, Bennett WF, Urschel JD. Local recurrence after total or subtotal esophagectomy for esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20(1): 17–19.
9. Collard JM. Exclusive radical surgery for esophageal adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1098–1104.
10. Bumm, Wong RJ. More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy for squamous cell esophageal carcinoma: how much is necessary. *Dis Esoph* 1994: 151–155.
11. Berger AC, Scott WJ. Noninvasive staging of esophageal carcinoma. *J Surg Res* 2004; 117: 127–133.
12. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, Lorenz R, Schusdziarra V, Siewert J-R, Classen M, Hofler H, Rosch T. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002; 50: 599–603.
13. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim KK, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection – prospective study. *Radiology* 2003; 227: 764–770.
14. van Westreenen HL, Heeren PAM, Jager PL, van Dullemen HM, Groen H, Plukker JTM. Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with FDG PET. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1100–1105.
15. Jacobi V, Fuchs HF. Radiologische diagnostik der esophagus. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
16. Mariette C, Finzi L, Fabre S, Balon JM, van Seuning I, Triboulet JP. Factors predictive of complete resection of operable esophageal cancer: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1720–1726.

17. Kato H, Momma K, Yoshida M. Early esophageal cancer: radiologic estimation of invasion into the muscularis mucosae. *Abdom Imaging* 2003; 28: 464–469.
18. Natsugoe S, Yoshinaka H, Shimada M, Shirao K, Nakano S, Kusano C, Baba M, Fukumoto T, Takao S, Aikou T. Assessment of cervical lymph node metastasis in esophageal carcinoma using ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 229: 62–66.
19. Mariette C, Balon JM, Maunory V, Taillier G, van Seuning I, Triboulet JP. Value of endoscopic ultrasonography as a predictor of long-term survival in oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2003; 90: 1367–1372.
20. Wu LF, Wang BZ, Feng JL, Cheng WR, Liu GR, Xu XH, Zheng Z. Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 219–224.
21. Rasanen JV, Sihvo EIT, Knuuti MJ, Minn HRI, Luostarinen MES, Laippala P, Viljanen T, Salo JA. Prospective analysis of accuracy of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasonography in staging of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 954–960.
22. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Inoue T, Endo K. Comparison between PET and CT in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 921–928.
23. Yeung HWD, Macapinlac HA, Mazumdar M, Bains M, Finn RD, Larson SM. FDG-PET in esophageal cancer: incremental value over computed tomography. *Clin Positron Imaging* 1999; 2: 255–260.
24. Lerut T, Flamen P, Ectors N, van Cutsem E, Peeters M, Hiele M, de Wever W, Coosemans W, Decker G, de Leyn P, Deneffe G, van Raemdonck D, Mortelmans L. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg* 2000; 232: 743–752.
25. Nguyen NT, Roberts PF, Follette DM, Lau D, Lee J, Urayama S, Wolfe BM, Goodnight JE. Evaluation of minimally invasive surgical staging for esophageal cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 702–706.
26. Jiao X, Krasna MJ, Sonett J, Gamliel Z, Suntharalingam M, Doyle A, Greenwald B. Pretreatment surgical lymph node staging predicts results of trimodality therapy in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 880–886.
27. Jiao X, Eslami A, Ioffe O, Kwong KF, Henry M, Zeng Q, Refaely Y, Burrows W, Gamliel Z, Krasna ZJ. Immunohistochemistry analysis of micrometastasis in pretreatment lymph nodes from patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 996–1000.

Gauta: 2004 11 04

Priimta spaudai: 2005 02 24