

# Význam systematické mediastinální lymfadenektomie v chirurgii plicních metastáz sarkomového původu

## Systematic Mediastinal Lymphadenectomy in Surgery for Sarcomatous Pulmonary Metastases

J. DOLEŽEL<sup>1</sup>, V. JEDLIČKA<sup>1</sup>, I. ČAPOV<sup>1</sup>, M. SZKORUPA<sup>2</sup>, J. VODIČKA<sup>3</sup>, V. ZVONIČEK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 1. chirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> 1. chirurgická klinika LF UP a FN Olomouc

<sup>3</sup> Chirurgická klinika FN Plzeň

<sup>4</sup> Anesteziologicko-resuscitační Klinika FN u sv. Anny v Brně

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

Systematic lymph node dissection is performed as standard curative resection for non-small cell lung cancer. Its role in lung metastasectomy is unknown. The aim of our study was to find out the frequency of lymph node metastases, the survival of patients with and without lymph node involvement, and to consider if routine lymph node dissection should be recommended.

#### MATERIAL AND METHODS

The study was undertaken at three departments of surgery and included 14 patients undergoing lung metastasectomy between July 2008 and December 2011. In all patients systematic lymph node dissection was also performed.

When wedge resection was done, N1 nodes were removed only as part of a local procedure at that anatomical site. Patients with mediastinal lymph node involvement detected by pre-operative CT or PET scans were not included in the study.

#### RESULTS

Lung metastasectomy for metastatic sarcoma was performed in 14 patients. Nine patients had bilateral lung metastases. Solitary lung metastasis was found in only one case. The mean number of removed mediastinal lymph nodes was 14.8 (7-32). Mediastinal lymph node metastases were found in two patients (14.3%). The average disease free interval (DFI) was 79.6 months (median, 25.5 months). Using the Kaplan-Meier method, the 3-year survival rate was 46% (0.46±0.15). The Cox-Mantel test for comparing the survival curves showed, at a 0.05 level of significance, better survival rates for the patients with no metastatic lymph node involvement (p=0.01).

#### DISCUSSION

The frequency of mediastinal lymph node involvement in our study was 14.3% and this was in agreement with the data reported in the literature. The 3-year survival rate was 46% in our patients; the published 5-year survival is 15-50%. A systematic mediastinal lymphadenectomy during lung metastasectomy for metastatic sarcoma has been recommended, but also argued against because of a low incidence of mediastinal lymph node involvement in sarcomatous metastases reported by some authors. We showed that mediastinal lymph node involvement was a negative prognostic factor. Systematic mediastinal lymphadenectomy as a routine procedure provides for a better staging. This is important in association with the development of adjuvant modalities, such as monoclonal antibodies, at present or a gene therapy in the future.

#### CONCLUSIONS

Even in a carefully selected group of patients, incidence of mediastinal lymph node metastases is high. Since no relevant data based on large patient groups are available, we recommend routine nodal dissection for all patients indicated for lung metastasectomy. Drawing a definite conclusion will require analyses of large numbers of data from multi-institutional studies and cooperation with the international database, if possible.

**Key words:** sarcoma, lungs, lymph node, mediastinum, metastasis.

## ÚVOD

Přežívání pacientů po plicní metastazektomii pro izolované plicní metastázy sarkomového původu se pohybuje mezi 15 a 50 % (3, 10, 15). Za účelem zlepšení přežívání pacientů byl v minulosti změněn stagingový algoritmus prováděný současně se stanovením diagnózy sarkomu jako primárního nádoru. V době stanovení diagnózy sarkomu jako primárního nádoru má až 30 % pacientů plicní metastázy (2). Proto bylo doporučeno provádět místo prvotního skiagramu hrudníku pro přesnější staging přímo spirální CT (počítačová tomografie) plic a mediastina. Chirurg může přispět k zlepšení přežívání správnou indikací, správně zvoleným přístupem a zajištěním dostatečné radikality resekcí výkonu. Indikační kritéria pro plicní metastazektomii jsou vyloučení lokální recidivy primárního nádoru, nepřítomnost mimoplicních metastáz, dostatečná funkční rezerva plicního parenchymu a schopnost radikální resekce všech plicních ložisek (2). Torakotomický přístup je v současné době preferován před přístupem torakoskopickým, z oprávněné obavy před ponecháním předoperačně nediodagnostikované metastázy v plicích (6). Radikalita výkonu byla a je dosud chápána jako dodržení dostatečného ochranného lemu 5–10 mm zdravé tkáně resekováného s metastázou za současného maximálního šetření plicního parenchymu. Definice radikální resekce jako resekce postiženého orgánu s nádorem včetně odstranění spádových lymfatických uzlin zatím nebyla v chirurgii plicních metastáz respektována. Cílem naší práce v rámci grantového projektu bylo zjištění četnosti postižení mediastinálních uzlin okultními (předoperačními vyšetřeními nenalezenými) metastázami technikou systematické mediastinální lymfadenektomie během plicní metastazektomie. Srovnat přežívání skupin pacientů podle postižení mediastinálních uzlin a posoudit, zda je možno považovat postižení uzlin za významný prognostický faktor. Zlepšení přežívání v budoucnu očekáváme od systematické mediastinální lymfadenektomie nejen zlepšením stagingu, ale také snížením počtu lokálních recidiv.

## MATERIÁL A METODIKA

Od 7/2008 do 12/2011 jsme povedli při každé plicní metastazektomii systematickou mediastinální lymfadenektomii, abychom mohli exaktně stanovit postižení mediastinálních uzlin při sekundárním postižení plic. Na projektu se podílela tři pracoviště. Pacienti nebyli randomizováni, byli operováni otevřeným přístupem – torakotomicky. Princip systematické mediastinální lymfadenektomie spočívá v revizi všech ipsilaterálních kompartmentů, tj. vpravo - horní paratracheální, dolní paratracheální, subkarinální oblasti a dolní mediastinální, vlevo – subaortální, subkarinální a dolní mediastinální a v úplném odstranění veškeré tkáně uvedených lokalizací (tuková a pojivová tkáň a uzliny bez porušení pouzdra) a v ošetření všech přírodních lymfatických cév a cévních struktur k vyloučení tumorózního rozsevu operované oblasti. Použita byla tech-

Tab. 1. Četnost původců plicních metastáz podle histologie

Sarkom endometria	2
Nediferencovaný pleomorfni sarkom (MFH)	4
Vřetenobuněčný sarkom(maligní Schwanom)	2
Synoviální sarkom	2
Alveolární sarkom	1
Leiomyosarkom (uterus)	1
Světlobuněčný sarkom (femur)	1
Osteosarkom	1

nika jako při operaci pro plicní karcinom v lokalizacích N2 (4). V lokalizacích N1 byly uzliny odstraňovány jen v případech, že jejich preparace byla součástí resekcí výkonu (19). Ke klasifikaci uzlin jsme používali lymfatickou mapu dle UICC (Union Internationale Contre le Cancer), od r. 2010 dle IASCL (International Association for the Study of Lung Cancer) (18). Všichni pacienti byli vyšetřeni počítačovým tomografem, vyšetření pozitronovou emisní tomografií nebylo vyžadováno. Všichni pacienti splňovali kritéria pro indikaci plicní metastazektomie, z nichž pro význam detekce okultních metastáz pomocí systematické mediastinální lymfadenektomie nutno zdůraznit nepostižené mediastinální uzliny dle předoperačních vyšetření. Odebrané uzliny byly odeslány patologům v samostatných nádobách pro každou stanici. Definitivní počet uzlin stanovil patolog. Preparáty lymfatických uzlin byly zpracovány standardní formol-parafinovou technikou s fixací v 10% formalínu. Uzliny do velikosti 5 mm byly zpracovávány celé v jednom bloku, větší byly řezány v podélné ose na bloky o tloušťce cca 3 mm, které byly zpracovány a zalaty do parafinu separátně. Z každého parafinového tkáňového bloku byly poté pomocí mikrotomu zhotoveny 2–3 řezy o tloušťce 4 µm, které byly umístěny na podložní skla, barveny standardně hematoxylin-eozinem a zamontovány. Hotové histologické preparáty byly prohlíženy v laboratorním mikroskopu Olympus BX45 (Olympus Czech Group, s.r.o, Praha, ČR). Sledovanými parametry byla četnost postižení uzlin mezihrudí a tříleté přežívání u pacientů s postiženými a nepostiženými uzlinami. Tříleté přežívání bylo stanoveno kumulativně (Kaplan–Meier) a srovnání mezi skupinami bylo provedeno testem Cox-Mantel na hladině významnosti 5 %. Pacienti byli operováni na třech chirurgických pracovištích v Brně, Plzni a Olomouci v rámci grantového projektu IGA NS 10095-4

## VÝSLEDKY

Soubor pacientů se sarkomovým origem tvořilo 8 žen a 6 mužů (tab. 1). Průměrný počet metastáz byl 4, medián 3, solitární metastáza byla nalezena jedenkrát, vícečetné metastázy byly u 13 pacientů. Pravá strana byla postižena třikrát, levá dvakrát a devětkrát byly postiženy obě plice. Průměrná velikost plicních metastáz byla 24,7 mm. Pozitronová emisní tomografie byla provedena u 8 pacientů, u 6 pacientů provedena nebyla. Disease free interval byl průměrně 79,6 měsíce, medián byl 25,5 měsíce (graf 1).

Z resekčních výkonů na plicích byla provedena lobektomie a segmentektomie jedenkrát, atypická resekce 13x (jeden pacient byl operován dvakrát). Průměrný počet odebraných uzlin byl 14,8 v intervalu od 7 do 32. Medián 12 uzlin. Metastáza v mediastinální uzlině byla nalezena u dvou pacientů ze 14, tj. 14,3 %.

Tříleté přežívání hodnocené metodou Kaplan-Meier pro pacienty se sarkomovým origem bylo 46 % ( $0,46 \pm 0,15$ ). Srovnáním pomocí Cox-Mantel testu na hladině významnosti 5 % bylo ve skupině pacientů se sarkomovým origem prokázáno lepší přežívání pacientů s negativními uzlinami mediastina oproti skupině, kde byly uzliny postiženy metastázou ( $p = 0,01$ ), (graf 2).

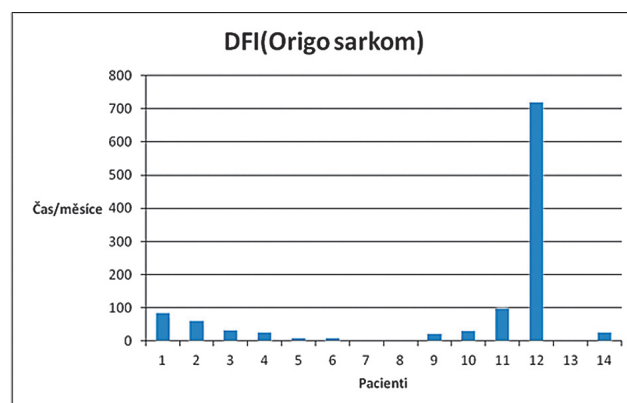
Komplikace: mortalita 7,1 % (1/14), morbidita 14,2 % (2/14). Jednalo se o hemotorax a bronchopleurální píštěl.

Analýza pacientů s postiženými mediastinálními uzlinami: jednalo se o ženu operovanou pro sedm plicních metastáz s origem ve světlobuněčném sarkomu levého stehna jednostranně uložených, pozitronová emisní tomografie provedena nebyla, maximální velikost metastázy byla 25 mm, počet odstaněných uzlin mezihrudí byl 16, z toho sedm bylo postiženo metastázou. Jednalo se o uzliny skupin 7 (bifurkační) a 9 (plicního ligamenta), pacientka byla po plicní metastazektomii léčena adjuvantní chemoterapií. Doba přežití 8 měsíců DFI 97 měsíců. V druhém případě se jednalo o muže operovaného pro tři jednostanné plicní metastázy s origem v maligním fibrózním histiocytomu levé dolní končetiny. Pozitronová emisní tomografie byla provedena, nález v mezihrudí byl falešně negativní, maximální velikost metastázy byla 9 mm, počet odebraných uzlin v mezihrudí byl 25, metastáza byla nalezena v jedné uzlině skupiny 10 (hilová), pacient prodělal jak neoadjuvantní, tak i adjuvantní chemoterapii. Doba přežití 6 měsíců, DFI 9 měsíců.

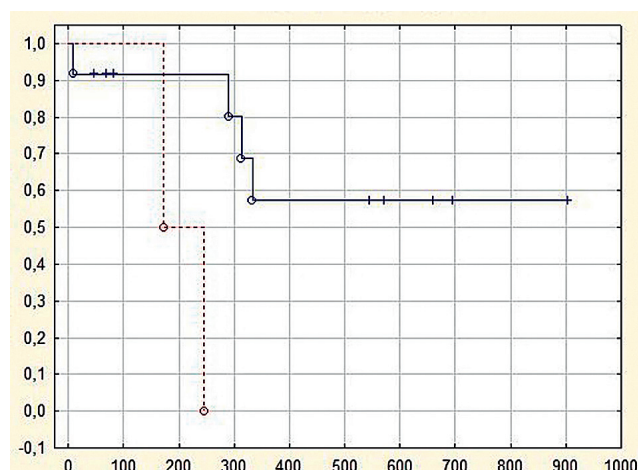
## DISKUSE

V roce 2008 publikovala pracovní skupina pro plicní metastazektomii Evropské společnosti hrudní chirurgie (ESTS) výsledky dotazníkové akce se závěrem, že sampling uzlin během plicní metastazektomie provádí 55,5 % ze 146 respondentů, zatímco systematickou lymfadenektomií jen 13 % (9). Zatímco v operační léčbě plicních metastáz pro nesarkomové origo přibývá autorů doporučujících provádění mediastinální lymfadenektomie systematicky (5, 16, 19), otázce rutinního provádění systematické mediastinální lymfadenektomie při sarkomovém origu význam dosud přikládán nebyl (5). Jako argument byla uváděna nízká četnost postižení metastázami v mediastinálních uzlinách odebraných během plicní metastazektomie, 2 % (7), známá tendence sarkomů k hematogennímu metastazování a také absence dalšího ovlivnění léčby (8). Dosud byl nejčastěji používanou technikou mediastinální lymfadenektomie tzv. sampling (odběr uzliny podezřelých velikostí, vzhledem, konzistencí). Důvodem pro provádění systematické mediastinální lymfadenektomie během plicní metastazektomie je předpoklad

Graf 1. Disease free interval (osa y) u pacientů operovaných pro plicní metastázy sarkomového origa (osa x)



Graf 2. Tříleté přežívání dle Kaplan-Maiera u pacientů s negativním (plně) a pozitivním (přerušovaně) nálezem v mediastinálních uzlinách, osa x-čas/dny, osa y- přežívání/ procenta



zlepšení přežívání pacientů, zejména na základě lepšího stagingu s odhalením okultních metastáz a rozhodování o adjuvantní léčbě (15). Její kurativní efekt je kontroverzní, ale v případě sarkomového origa, bylo prokázáno menší procento lokálních recidív u pacientů, kde byla systematická mediastinální lymfadenektomie provedena (17). Rutinní provádění systematické mediastinální lymfadenektomie pro sarkomové origo lze v literatuře najít jen ojediněle (16). Velikosti souborů Ve světové literatuře jsou popisovány soubory pacientů následujících velikostí: Gossot et al. 60 pacientů v letech 2000–2007 (8), Burt et al. 82 pacientů v letech 1989–2004 (1), Kim et al. 97 pacientů v letech 2002–2008 (11), Suzuki et al. 105 pacientů v letech 1990–2002 (20), Predina et al. 48 pacientů v letech 1995–2007 (15).

Literární údaje o provádění systematické mediastinální lymfadenektomie v rámci plicní metastazektomie dosud v ČR chybí. Náš soubor 14 pacientů považujeme sice za malý, avšak vzhledem k tomu, že se jedná o prospektivní studii a že incidence pacientů s plicními metastázami sarkomového origa, kteří splňují kritéria chirurgické léčby, je malá, považujeme soubor za srovnatelný s pracemi jiných autorů.

Stanovení četnosti postižení mediastinální uzlin okultními metastázami stojí na prvním místě mezi faktory, které by měly rozhodovat, zda do budoucna systematickou mediastinální lymfadenektomií provádět rutinně. Skupina vybraných pacientů, kteří jsou indikováni k plicní metastazektomii, se liší v mnoha faktorech, které významně ovlivňují přežívání. Prognostickými faktory jsou velikost a počet metastáz, resektabilita, „disease free interval“, „tumor doubling time“ (3). Dalším významným variabilním faktorem ovlivňujícím přežívání skupiny pacientů s plicními metastázami je typ podporné léčby.

V našem souboru je okultní metastázou mezihrudí postiženo 14,3 % pacientů. Literárně udávaná četnost okultních metastáz v mediastinálních uzlinách je pro sarkomové origo 2 % (7) – 10 % (16). Práce García-Yuste (7) čerpala z The International Registry of Lung Metastasis z let 1991–1995. Tehdy se systematická mediastinální lymfadenektomie rutinně neprováděla v Evropě ani u plicního karcinomu. Naopak ve srovnání s prací Pfannschmidt (2006) (17), který prováděl systematickou lymfadenektomii rutinně, je četnost postižení uzlin v našem souboru podobná. Vliv má jistě i velikost souboru.

Průměrný počet získaných uzlin 14,8 odpovídá literárním údajům pro nesarkomové origo – Szöke – průměr 11 uzlin od 6 do 28 (19), Welter – průměr 14 (21).

Přežívání dle Kaplan-Meiera je udáváno u radikálně operovaných plicních metastáz měkkotkáňových sarkomů 15–40 % v pěti letech, u osteosarkomů 40–50 %. Tříleté přežívání pacientů s metastázami sarkomů měkkých tkání uvedl Predina 67 % (15). Přežívání pacientů našeho souboru ve třech letech 46% je horší ve srovnání s literárně udávaným rozmezím. Je však nutno vzít v úvahu obtížnou srovnatelnost souborů pro variabilitu ve všech prognostických faktorech.

### Mortalita

Literárně udávaná třicetidenní mortalita po neanatomických resekcích je 0–4 % (12). Mortalita 7,1 % je v našem souboru ovlivněna malým počtem pacientů selektovaného souboru. Bez ohledu na origo byla systematická mediastinální lymfadenektomie provedena u 101 pacienta, zde jedno úmrtí obnáší 0,9 %. Pacientka po oboustranné metastazektomii pro metastázy pleiomorfního sarkomu (MFH-maligní fibrózní histiocytom) maxilly, metastázy v četnosti dvě vpravo a jedna vlevo, měla uspokojivé funkční vyšetění plic předoperačně a negativní anamnézu. Ventilační obtíže začaly již peroperačně, při operaci druhé strany – vlevo (obě strany byly operovány v jedné době), proto vlevo již lymfadenektomie nebyla provedena. Krátce po extubaci došlo k respiračnímu selhání, rozvoji ARDS (adult respiratory distress syndrom) a exitu.

### Morbidita.

Pacient po atypické resekcí z dolního laloku vlevo, byl revidován pro hemotorax s pravděpodobným zdrojem ze staplerové linie v plicí. Souvislost s lymfadenektomií není pravděpodobná. Pacientka s bronchopleurální

píštěl po dolní lobektomii vpravo byla řešena střední lobektomií a resekcí spojitelného bronchu. Zde nutno souvislost se systematickou lymfadenektomií hledat.

Systematickou lymfadenektomií je a bude vhodné provádět k zajištění nejlepšího stagingu. Je nutno počítat i s vývojem cytostatické a protinádorové léčby. Proto tam, kde by dříve i sebelepší staging kvůli špatné odpovědi na protinádorovou léčbu (př. chemorezistence) neměl význam, se v současnosti objevuje senzitivita například k monoklonálním protilátkám u některých solidních nádorů (13). V rozhodovacím algoritmu o podání adjuvantní léčby by zde odhalení postižení uzlin mediastina okultní metastázou mohlo sehrát významnou roli.

### ZÁVĚR

Na význam systematické mediastinální lymfadenektomie pro staging a indikaci adjuvantní léčby nutno pohlížet i s ohledem na předpokládané budoucí pokroky v adjuvantní léčbě např. vývoj monoklonálních protilátek po genovou terapii. V této souvislosti je námi zjištěná četnost okultních metastáz v mediastinálních uzlinách 14,3 % při plicní metastazektomii, stejně jako průkaz postižení mediastinálních uzlin jako negativního prognostického faktoru, důvodem k doporučení rutinního provádění systematické mediastinální lymfadenektomie. Závazné doporučení však musí vzejít ze zhodnocení velkého souboru pacientů, který je v případě plicních metastáz sarkomového origa možno získat nejspíše jen shrnutím dat do mezinárodní databáze.

### Literatura

1. BURT, B. M., OCEJO, S., MERY, C. M., DASILVA, M., BUENO, R., SUGARBAKER, D. J., JAKLITSCH, M. T.: Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann. Thorac. Surg.*, (Epub 2011 Aug 25.) 92:1202–1207, 2011.
2. CHO, H. S., PARK, I. H., JEONG, W. J., HAN, I., KIM, H. S.: Prognostic value of computed tomography for monitoring pulmonary metastases in soft tissue sarcoma patients after surgical management: a retrospective cohort study. *Ann. Surg. Oncol.*, (Epub 2011 May 3) ;18: 3392–3398, 2011.
3. ČAPOV, I., et al.: Chirurgie orgánových metastáz, Galén, Praha, 2008, 66.
4. ČAPOV, I., WECHSLER, J., JEDLIČKA, V., SPURNÝ, V.: Systematická mediastinální lymfadenektomie, LF MU Brno, 2000, 22.
5. ERCAN, S., NICHOLS, F. C., TRASTEK, V. F., DECHAMPS, C., ALLEN, M. S., MILLER, D. L., SCHLECK, C. D., PAIROLERO, P. C.: Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary origin. *Ann. Thorac. Surg.*, 77: 1789–1791, 2004.
6. HORÁK, P., POSPÍŠIL, R., POLOUCEK, P.: Benefits of the classical approach in surgery for pulmonary metastases, *Rozhl. Chir.*, 2011 Mar;90(3):162–165, 2011.
7. GARCIA-YUSTE, M., CASSIVI, S., PALERU, C.: Thoracic lymphatic involvement in patients having pulmonary metastasectomy. *J. Thorac. Oncol.*, 5: S166 - S169, 2010.
8. GOSSOT, D., RADU, C., GIRARD, P., LE CESNE, A., BONVALOT, S., BOUDAVA, M. S., VALIDIRE, P., MAGDELEINAT, P.: Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann. Thorac. Surg.*, 87: 238–243, 2009.

9. INTERNULLO, E., CASSIVI, S. D., RAEMDONCK, D. V., FRIEDEL, G., TREASURE, T., ESTS: Pulmonary metastasectomy working group, pulmonary metastasectomy A survey of current practice amongst members of ESTS. *J. Thorac. Oncol.*, 3: 1257–1266, 2008.
10. JEDLIČKA, V., DOLEŽE, L. J., VLČEK, P., PEŠTÁL, A., VESELÝ, K., BEDNAŘÍK, O., ČAPOV, I.: Metastazektomie vícečetných plicních metastáz níže diferencovaného synoviálního sarkomu. *Rozhl. Chir.*, 86: 85–88., 2007.
11. KUIM, S., OTT, H. C., WRIGHT, C. D., WAIN, J. C., MORSE, C., GAISSERT, H. A., DONAHUE, D. M., MATHISEN, D. J., LANUTI, M.: Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann. Thorac. Surg.*, (Epub Oct 31, 2011) 92:1780–1786; discussion 1786–1787, 2011.
12. KLEIN, J.: *Chirurgie karcinomu plic*, Grada publishing, Praha 2006, 201.
13. KLENER, P., KLENER, P. JR.: *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*, Grada publishing, Praha 2010, 120.
14. LOEHE, F., KOBINGER, S., HATZ, R. A., HELMBERGER, T., LOEHRS, U., FUERST, H.: Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary Metastasectomy, *Ann Thorac Surg.*, 72:225–229, 2001.
15. PREDINA, J. D., PUCC, M. M., BERGEY, M. R., SONNAD, S. S., KUCHARCZUK, J. C., STADDON, A., KAISER, L. R., SHRAGER, J. B.: Improved survival after pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcoma. *J. Thorac. Oncol.*, 6:913–919, 2011.
16. PFANNSCHMIDT, J., HOFFMANN, H., SCHNEIDER, T., DIENEMANN, H.: Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it justified? *Recent Results Cancer. Res.*, 179: 321–336, 2009.
17. PFANNSCHMIDT, J., KLODE, J., MULEY, T., DIENEMANN, H., HOFFMANN, H.: Pulmonary metastasectomy in patients with soft tissue sarcomas: experiences in 50 patients. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 54:489–492, 2006.
18. RUSCH, W., ASAMURA, H., WATANABE, H., GIROUX, D. J., RAMI-PORT, R., GODLSTROW, P.: The IASLC Lung Cancer Staging Project, A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 4: 568–577, 2009.
19. SZÖKE, T., KORTNER, A., NEU, R., GROSSER, CH., SZIKLAVARI, Z., WEBER, K., HOFMANN, H. S.: Is the mediastinal lymphadenectomy during pulmonary metastasectomy of colorectal cancer necessary? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 10: 694–699, 2010.
20. SUZUKI, M., IWATA, T., ANDO, S., IIDA, T., NAKAJIMA, T., ISCHII, T., YONEMOTO, T., TATEZAKI, S., FUJISAWA, T., KIMURA, H.: Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J. Cardiovasc. Surg.*, 47: 603–608, 2006.
21. WELTER, S., JACOBS, J., KRBEK, T., POETTGEN, C., STAMATIS, G.: Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, (Epub 2006 Dec. 5), 31: 167–172, 2007.

# Korespondující autor:

MUDr. Jan Doležel, Ph.D.

1. chirurgická klinika FN u sv. Anny

Pekařská 53

656 91 Brno

E-mail: jan.dolezel@fnusa.cz