

## تحقیقی

### کارآیی روش اندوسونوگرافی در تعیین مرحله‌بندی و عمق سرطان‌های دستگاه گوارش

دکتر محمدجواد احسانی اردکانی<sup>۱</sup>، دکتر سعید یزدانی<sup>۲\*</sup>، دکتر بابک نوری نیر<sup>۳</sup>، دکتر لیلا عمادیان<sup>۴</sup>، دکتر امیرحسین شکروی<sup>۵</sup>، دکتر مؤمن قرائی<sup>۵</sup>  
۱- فوق تخصص گوارش و کبد، دانشیار گروه بیماری‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. ۲- فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار گروه بیماری‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی قم. ۳- فوق تخصص گوارش و کبد. ۴- پزشک عمومی. ۵- متخصص زنان، پژوهشگر.

## چکیده

**زمینه و هدف:** شیوه درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش ارتباط تنگاتنگی با مرحله‌بندی تومور دارد. استفاده از یک روش مطمئن برای تعیین مرحله بیماری برای اتخاذ تصمیم مناسب در درمان بیمار ضروری است. این مطالعه به منظور ارزیابی میزان دقت روش اندوسونوگرافی در مقایسه با نتایج به‌دست آمده از مرحله‌بندی به روش جراحی در سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی (مری و معده) انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی روی ۲۳ بیمار (۱۵ مرد و ۸ زن) مبتلا به سرطان‌های مری و معده مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی طالقانی تهران از اسفند ۱۳۸۱ لغایت دی ماه ۱۳۸۳ انجام شد. در ابتدا مرحله‌بندی سرطان با استفاده از اندوسونوگرافی صورت گرفت و پس از انجام عمل جراحی، مجدداً مرحله‌بندی سرطان انجام شد. سپس نتایج حاصل از دو روش مرحله‌بندی سرطان مقایسه شد. بررسی هیستوپاتولوژیک تومور بعد از خارج شدن به طریقه جراحی، به عنوان استاندارد طلائی تشخیص قطعی در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران ۵۷/۲ سال و محدوده سنی ۷۲-۴۳ سال بود. ابتلاء به سرطان مری در ۷ بیمار (۳۰ درصد) و سرطان معده و ناحیه اتصال مری به معده در ۱۶ بیمار (۷۰ درصد) مشاهده شد. دقت تشخیصی اندوسونوگرافی در تعیین مرحله‌بندی تومور ۸۲ درصد برآورد گردید. دقت تشخیص، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای تعیین عمق نفوذ تومور به روش اندوسونوگرافی به ترتیب برابر ۷۹/۴ درصد، ۶۹/۶ درصد و ۸۴/۹ درصد تعیین گردید.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که روش اندوسونوگرافی برای بررسی عمق تومور، غدد لنفاوی اطراف ضایعه و ارزیابی مرحله تومورهای دستگاه گوارش روشی ارزشمند، با دقتی نسبتاً بالا می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** اندوسونوگرافی، مرحله‌بندی سرطان، سرطان دستگاه گوارش

\* نویسنده مسؤول: دکتر سعید یزدانی، پست الکترونیکی [dr\\_yazdani\\_ash@yahoo.com](mailto:dr_yazdani_ash@yahoo.com)

نشانی: تهران، خیابان اوین، بیمارستان آیت اله طالقانی، تلفن ۲۲۴۳۲۵۶۰-۲۲۴۳۲۵۶۱، نامبر ۲۲۴۳۵۶۱  
وصول مقاله: ۹۰/۲/۳۱، اصلاح نهایی: ۹۰/۹/۷، پذیرش مقاله: ۹۰/۹/۸

## مقدمه

تشخیص به موقع آنها با روش‌های تهاجمی مانند اندوسکوپي است که منجر به کاهش موارد مرگ و میر شده و همچنین هزینه‌های درمان را می‌کاهد (۵)؛ اما اندوسکوپي در تعیین مرحله‌بندی این سرطان‌ها توانایی کافی ندارد. نظر به اهمیت تعیین مرحله بیماری در تصمیم‌گیری برای شیوه درمان و همچنین تعیین پیش‌آگهی و طول عمر فرد مبتلا براساس مرحله بیماری، یکی از روش‌های تعیین مرحله‌بندی تومورهای مری و معده، انجام اندوسونوگرافی است (۶). اندوسونوگرافی مجموعه‌ای از دستگاه اندوسکوپ و سونوگرافی می‌باشد. بدین صورت که با اتصال پروب اولتراسوند به سر اندوسکوپ می‌توان تصاویر سونوگرافی با کیفیت بالا از لایه‌های مخاط، زیر مخاط و ضایعات احتمالی دستگاه گوارش به دست

تومورهای دستگاه گوارش امروزه به‌عنوان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های انسانی، باعث مرگ هزاران مبتلا در سراسر جهان می‌شود (۲۰۱). سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از توده‌های سرطانی در جهان بوده و سرطان مری از این نظر در رده ششم قرار دارد (۳۰۲). در کشور ما، با توجه به خصوصیات جغرافیایی و رژیم غذایی، موارد زیادی از سرطان‌های دستگاه گوارش مشاهده می‌گردد که آمار قابل توجهی از مرگ و میر را نیز به خود اختصاص داده است. شیوع سرطان مری در استان‌های شمالی به‌خصوص گرگان رقم بالاتری را نشان می‌دهد (۴۰۳). نکته قابل توجه در مورد سرطان‌های دستگاه گوارش، امکان

فقدان متاستاز دوردست با استناد به یافته‌های سی تی اسکن بود. همه بیماران توسط یک فوق تخصص گوارش که دوره آموزش تکمیلی اندوسونوگرافی را خارج از کشور گذرانده بود؛ تحت اندوسونوگرافی (Olympus type UM10 از نوع رادیال) قرار گرفتند. میزان گسترش تومور به لایه‌های بافتی (T) و درگیری غدد لنفاوی اطراف ضایعه (N) براساس سیستم استاندارد (TNM) تعیین گردید (۱۲). پس از انجام عمل جراحی تومور رزکسیون شد. وسعت و گسترش تومورها در حین عمل بر پایه سیستم (TNM) توسط گروه آسیب شناسی مرکز آموزشی درمانی طالقانی ارزیابی گردید. سپس نتایج حاصل از دو روش مرحله بندی سرطان، مقایسه شد. بررسی هیستوپاتولوژیک تومور بعد از خارج شدن به طریقه جراحی، به عنوان استاندارد طلائی تشخیص قطعی در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از جداول توصیف شدند.

### یافته‌ها

میانگین سنی ۲۳ بیمار مورد مطالعه ۵۷/۲ سال و محدوده سنی ۷۲-۴۳ سال بود. ابتلاء به سرطان مری در ۷ بیمار (۳۰ درصد) و سرطان معده و ناحیه اتصال مری به معده در ۱۶ بیمار (۷۰ درصد) مشاهده شد.

دقت تشخیصی اندوسونوگرافی در تعیین مرحله بندی تومور در مقایسه با روش جراحی ۸۲ درصد برآورد گردید (جدول یک). به عبارتی دیگر در ۱۹ بیمار نتیجه یکسان و در ۴ بیمار اختلاف مشاهده شد.

جدول ۱: مقایسه مرحله بندی سرطان های دستگاه گوارش با اندوسونوگرافی و جراحی در مراجعین به بیمارستان طالقانی در سال های ۸۳-۱۳۸۱

گزارش مرحله تومور با اندوسونوگرافی	گزارش مرحله تومور با جراحی		
	مرحله ۲	مرحله ۳	مرحله ۴
مرحله ۲	۱	۲	۰
مرحله ۳	۲	۱۳	۰
مرحله ۴	۰	۰	۵
کل	۳	۱۵	۵

جدول ۲: مقایسه عمق سرطان های دستگاه گوارش با اندوسونوگرافی و جراحی در مراجعین به بیمارستان طالقانی در سال های ۸۳-۱۳۸۱

گزارش عمق تومور با اندوسونوگرافی	گزارش عمق تومور با جراحی		
	T2	T3	T4
T2	۲	۱	۰
T3	۳	۹	۲
T4	۱	۰	۵
کل	۶	۱۰	۷

دقت تشخیص، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای تعیین عمق نفوذ تومور (T) به ترتیب برابر ۷۹/۴ درصد، ۶۹/۶ درصد و ۸۴/۹ درصد تعیین گردید (جدول ۲). کمترین حساسیت در

آورد (۸۰۷). با استفاده از این روش امکان ارزیابی ضایعه از جهات مختلف از جمله عمق گسترش تومور به لایه‌های مختلف بافتی، گسترش درگیری غدد لنفاوی حاشیه‌ای و درگیر شدن عناصر نزدیک به ضایعه وجود دارد (۱۰۹). از آنجا که امکان نمونه‌گیری از غدد لنفاوی توسط دستگاه اندوسونوگرافی رادیال وجود ندارد؛ لذا توانایی افتراق غدد لنفاوی متاستاتیک از غدد لنفاوی واکنشی بدین طریق میسر نیست. البته امروزه با استفاده از دستگاه‌های پیشرفته تر اندوسونوگرافی (Linear) امکان آسپیراسیون سوزنی از ضایعات جداری دستگاه گوارش و غدد لنفاوی مربوطه برای تشخیص دقیق تر نوع و مرحله تومور میسر شده است (۱۱).

تعیین قطعی مرحله بندی سرطان های دستگاه گوارش با سیستم استاندارد (Tumor Lymph node Metastasis: TNM) تاکنون با استناد به کتب مرجع، فقط روش جراحی و مشاهده وسعت ضایعه در حین عمل بوده است. به علاوه تعیین پیش آگهی بیماران هم منوط به تعیین مرحله سرطان، ابعاد توده و تعداد غدد لنفاوی درگیر بعد از جراحی می باشد (۱۲). مرحله بندی سرطان های دستگاه گوارش در روش اندوسونوگرافی نیز با همان استاندارد (TNM) است. بدین معنی که درگیری لایه های مختلف بافت توسط تومور به وسیله اندوسونوگرافی مشخص می شود. همچنین تعداد غدد لنفاوی درگیر اطراف ضایعه تعیین می گردد.

صحت بررسی به واسطه روش اندوسونوگرافی در اکثر مطالعات صورت گرفته حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد و دقت آن برای ارزیابی غدد لنفاوی ۷۵ درصد برآورد شده است (۱۳).

از آنجایی که اندوسونوگرافی هنوز یک روش نوین در کشور ما محسوب می شود و تنها تعداد محدودی از مراکز دانشگاهی واجد تسهیلات انجام این روش می باشند؛ لذا این مطالعه به منظور ارزیابی میزان دقت روش اندوسونوگرافی در مقایسه با نتایج به دست آمده از مرحله بندی به روش جراحی در سرطان های دستگاه گوارش فوقانی (مری و معده) انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۲۳ بیمار (۱۵ مرد و ۸ زن) مبتلا به سرطان های مری و معده مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی طالقانی تهران از اسفند ۱۳۸۱ لغایت دی ماه ۱۳۸۳ انجام شد.

این مطالعه با اخذ تاییده از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد. از بیماران رضایت نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ شد. معیار خروج از مطالعه عدم رضایت بیمار به انجام عمل جراحی، سن بالا و یا خطر بالای جراحی بود.

اثبات موارد سرطان با گزارش آسیب شناسی تایید گردید. معیارهای ورود به مطالعه داشتن سرطان اثبات شده گوارشی و

مطالعه آینده‌نگری که در امریکا انجام شد؛ توانایی اندوسونوگرافی را در تشخیص ضایعه مخاطی ۱۰۰ بیمار مورد ارزیابی قرار داد و ۴۸ درصد بیماران که تحت جراحی قرار گرفتند؛ ضایعات مشابه نتایج اندوسونوگرافی داشتند (۱۵). ضعف روش اندوسونوگرافی در تشخیص ضایعات هاپیواکوئیک در لایه‌های سوم و چهارم مخاطی نشان داده شده است (۱۳).

در مطالعه Van Vliet و همکاران نتایج جراحی ضایعات مخاطی ۵۴ بیمار با گزارش اندوسونوگرافی مورد مقایسه قرار گرفت و صحت روش اندوسونوگرافی در لوکالیزاسیون ضایعه ۸۰ درصد تعیین شد که با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد (۱۴). همچنین در مطالعه Rampado و همکاران توانایی تشخیص روش اندوسونوگرافی در ارزیابی عمق تومورهای دستگاه گوارش فوقانی برابر ۸۶ درصد و در تعیین درگیری غدد لنفاوی ۹۰ درصد برآورد شد (۱۷) که با نتایج ما مشابهت دارد.

در یک مطالعه متاآنالیز تعیین غدد لنفاوی منطقه‌ای تومور مری به سه روش اندوسونوگرافی، سی‌تی اسکن و PET با یکدیگر مقایسه شد و حساسیت در مورد اندوسونوگرافی نسبت به روش‌های دیگر بیشتر تعیین گردید (۱۶).

در مطالعه Wäiker و همکاران مرحله‌بندی تومورهای مری قبل از انجام جراحی روی ۸۱ بیمار انجام شد و دقت درگیری غدد لنفاوی موضعی در روش اندوسونوگرافی ۶۰ درصد برآورد شد (۱۸).

اندوسونوگرافی در تعیین متاستازهای دوردست جایگاهی ندارد و سی‌تی اسکن در این موارد بهترین روش تشخیصی است. در حال حاضر دستگاه‌های اندوسونوگرافی با توانایی برداشتن نمونه از بافت و غدد لنفاوی منطقه‌ای وجود دارند که امکان افتراق غدد لنفاوی متاستاتیک از غدد لنفاوی واکنشی را دارند که دقت تعیین مرحله‌بندی سرطان‌های دستگاه گوارش را بالاتر می‌برد. با انجام مطالعات کامل و جامع‌تر می‌توان افق جدیدی را برای تشخیص و مرحله‌بندی سرطان‌های دستگاه گوارش با استفاده از روش اندوسونوگرافی پیش‌بینی کرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که روش اندوسونوگرافی برای بررسی عمق تومور، غدد لنفاوی اطراف ضایعه و ارزیابی مرحله تومورهای دستگاه گوارش روشی ارزشمند، بادقتی نسبتاً بالا می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر سعید یزدانی برای اخذ درجه فوق تخصصی بیماری‌های گوارش و کبد از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود.

ارزیابی T2 به میزان ۳۳ درصد و بیشترین حساسیت در T3 به میزان ۹۰ درصد مشاهده شد.

اندوسونوگرافی در ۲۳ بیمار درگیری غدد لنفاوی (N1) را گزارش کرد. در حالی که یافته‌های بعد از عمل جراحی درگیری متاستاتیک غدد لنفاوی (N1) را در ۲۲ بیمار تایید و یک بیمار را فاقد درگیری لنفاوی (N0) گزارش نمود. لذا دقت تشخیصی اندوسونوگرافی برای بررسی درگیری غدد لنفاوی ۹۶ درصد برآورد شد.

حساسیت اندوسونوگرافی در بررسی مرحله ۲، ۳ و ۴ تومور به ترتیب ۸۷ درصد، ۳۳ درصد و ۱۰۰ درصد تعیین گردید. همچنین اختصاصی بودن آن در بررسی مرحله ۲، ۳ و ۴ تومور به ترتیب ۷۵ درصد، ۹۰ درصد و ۱۰۰ درصد تعیین شد.

ارزش اخباری مثبت برای مرحله ۲، ۳ و ۴ تومور به ترتیب ۳۳ درصد، ۸۶ درصد و ۱۰۰ درصد و ارزش اخباری منفی برای مراحل ۲، ۳ و ۴ تومور به ترتیب ۹۰ درصد، ۷۵ درصد و ۱۰۰ درصد تعیین گردید.

### بحث

در این مطالعه دقت تشخیصی اندوسونوگرافی در تعیین مرحله‌بندی تومور در مقایسه با روش جراحی ۸۲ درصد برآورد گردید.

استفاده از روش اندوسونوگرافی به‌عنوان یک راهکار باارزش و کم‌عارضه نسبت به روش جراحی برای مرحله‌بندی تومورهای گوارشی نخستین بار در سال ۱۹۸۰ در آلمان مورد استفاده قرار گرفت و هم‌اکنون در همه نقاط دنیا به کار می‌رود. به طوری که توانایی خاص این دستگاه در مشاهده دقیق لایه‌های مختلف لومن گوارشی، امکان تعیین عمق توده و درگیری غدد لنفاوی اطراف تومور را قبل از عمل جراحی فراهم نموده است (۱۴).

با توجه به این که پیش‌آگهی تومورهای مری و معده ارتباط قوی با مرحله (stage) تومور دارد؛ لذا تعیین دقیق مرحله تومور قبل از اقدام درمانی بسیار بااهمیت است. اندوسونوگرافی به‌عنوان یک روش برتر در تصویربرداری از تومورهای دستگاه گوارش و تعیین عمق تومور می‌باشد. تعیین نوع روش درمانی شامل درمان آندوسکوپیک، جراحی و یا روش‌های تسکینی با استناد به مرحله تومور انجام می‌گردد (۱۳ و ۱۵).

تاکنون مطالعات متفاوتی در زمینه صحت روش اندوسونوگرافی (EUS) در تعیین مرحله‌بندی ضایعات دستگاه گوارش صورت گرفته است. در اکثر مطالعات ارزشمندی و صحت این روش تایید شده است (۱۴ و ۱۶). هرچند تعداد کمی از مطالعات آمار ضعیف‌تری را نشان می‌دهد (۱۷).

## References

1. Polednak AP. Trends in survival for both histologic types of esophageal cancer in US surveillance, epidemiology and end results areas. *Int J Cancer*. 2003 May;105(1):98-100.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006 May;24(14):2137-50.
4. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004;90(7):1402-6.
5. Pfau PR, Chak A. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 2002 Jan;34(1):21-8.
6. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*. 2001 Oct;49(4):534-9.
7. Jacobson BC, Chak A, Hoffman B, Baron TH, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol*. 2006 Apr;101(4):898-901.
8. Dietrich CF. Comments and illustrations regarding the guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008. *Ultraschall Med*. 2008 Sep;29(Suppl 4):S188-202.
9. Erickson RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc*. 2004 Aug; 60(2):267-79.
10. Saftoiu A, Vilman P. Endoscopic ultrasound elastography-- a new imaging technique for the visualization of tissue elasticity distribution. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006 Jun;15(2):161-5.
11. Varadarajulu S, Fraig M, Schmulowitz N, Roberts S, Wildi S, Hawes RH, et al. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*. 2004 May;36(5):397-401.
12. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17<sup>th</sup>. New York: McGraw-Hill Professional. 2008; pp:320-3.
13. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc*. 2005 Aug;62(2):202-8.
14. van Vliet EP, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Feb;98(3):547-57.
15. Yahagi N. Is esophageal endoscopic submucosal dissection an extreme treatment modality, or can it be a standard treatment modality? *Gastrointest Endosc*. 2008 Dec;68(6):1073-5.
16. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2005 Nov-Dec;7(6):422-30.
17. Rampado S, Bocus P, Battaglia G, Ruol A, Portale G, Ancona E. Endoscopic ultrasound: accuracy in staging superficial carcinomas of the esophagus. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jan; 85(1):251-6.
18. Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, Stangl JR, Frick TJ, Gopal DV, et al. Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2011 Feb;13(1):166-71.

## Original Paper

# Efficacy of endosonographic method in determining the stage and depth of gastrointestinal cancers

Ehsani Ardakani MJ (MD)<sup>1</sup>, Yazdani S (MD)\*<sup>2</sup>, Noorinayer B (MD)<sup>3</sup>  
Emadian L (MD)<sup>4</sup>, Shokravi AH (MD)<sup>4</sup>, Gharaee M (MD)<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Gastroenterology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

<sup>3</sup>Gastroenterologist. <sup>4</sup>General Physician. <sup>5</sup>Gynecologist.

---

## Abstract

**Background and Objective:** The staging of gastrointestinal cancer has an important role in the treatment of tumor. This study was done to determine the efficacy of endosonography method for determining the stage and depth of esophagus and stomach cancers.

**Materials and Methods:** In this descriptive study, endosonographic staging was performed in 23 patients (15 male and 8 female) with esophagus and stomach cancers, confirmed with pathologic findings in Taleghani hospital, Tehran, Iran during 2002-04. The results of surgical staging compared to preoperative endosonographic method.

**Results:** Mean age of 23 patients was 57.2 years (43-72 years). 30% and 70% of the patients had esophageal and gastric cancers, respectively. The accuracy of endosonographic staging of esophagus and stomach cancers was 82%. The accuracy of diagnosis, positive and negative predictive value of cancers in assessment of the depth of the tumor by endosonography procedure were 79.4%, 69.6% and 84.9%, respectively.

**Conclusion:** Endosonography is a precise method for evaluating depth and staging of tumor and lymph node involvement.

**Keywords:** Endosonography, Gastrointestinal cancer, Tumor staging

---

\* **Corresponding Author:** Yazdani S (MD), E-mail: dr\_yazdani\_ash@yahoo.com

Received 21 May 2011    Revised 28 November 2011    Accepted 29 November 2011