

Kolorektal Kanserlerde Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi

Prognostic Value of Lymph Node Ratio for Colorectal Cancer

Yavuz Özdemir¹, Sevim Özdemir², Ali İlker Filiz¹, İlker Sücüllü¹, Yavuz Kurt¹, Mehmet Yıldız¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışma radikal olarak rezeksiyon edilmiş nonmetastatik kolorektal kanserlerde lenf nodu oranının (LNO) prognostik önemini belirlemek için yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Servisimizde nonmetastatik kolorektal kanser nedeni ile opere edilen 280 hastanın karakteristik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Metastatik lenf nodlarının çıkarılan toplam lenf noduna oranının 1/12, 1/4, 1/2 ve 1 arasında olmasına göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Demografik özelliklerinin dağılımları ve ihtimal tabloları ANOVA ve ki-kare testi ile yapıldı. LNO, N evresi ve TNM evresine göre kümülatif sağkalım oranlarını hesaplamak için Kaplan Meier metodu kullanılırken, gruplar arasında sağkalım farkını hesaplamak için Log rank testi kullanıldı.

Bulgular: Metastatik lenf nodu sayısı ile LNO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon oranı mevcuttu (Pearson korelasyon katsayısı (r)=0.674, p<0.001). Hastaların 173 tanesinde (%61.8) 12'den daha az lenf nodu çıkarılmıştı. Değerlendirmede 166 hasta (%59.3) N0, 79 hasta (%28.2) N1 ve 35 hasta (%12.5) N2 olarak tespit edildi. LNO göre oluşturulan 4 gruptaki hasta sayıları sırası ile 174 (%62.1), 72 (%25.7), 22 (%7.9) ve 12 (%4.3) idi. LNO1 grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %82,8 iken, LNO2 grubunda %69.4, LNO3 grubunda %58.3 ve LNO4 grubunda %50 olarak tespit edildi. Bu gruplar arasındaki fark sağkalım süresi ve oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001).

Sonuç: Doğru evreleme için yetersiz lenf nodu çıkarılmış hastalarda LNO adjuvan tedaviye karar vermede ve prognozu kestirebilmede hekimlere yol gösterecek önemli parametrelerden biri olabilir.

Anahtar Sözcükler: Kolorektal kanser, lenf nodu oranı, evreleme, prognoz

Geliş tarihi: 06.08.2009

Kabul tarihi: 16.09.2009

ABSTRACT

Objective: This study was designed to assess the prognostic value of lymph node ratio (LNR) in patients with nonmetastatic colorectal cancer treated with radical resection.

Material and Methods: The characteristic and pathologic parameters of 280 patients operated on for nonmetastatic colorectal cancer at our service were recorded retrospectively. Patients were stratified into 4 groups according to the LNR quartiles of 1/12, 1/4, 1/2 and 1. Distribution of demographic data and probability tables were made by ANOVA and χ^2 tests. The cumulative survival ratios for LNR, N stage and TNM stage were calculated by the Kaplan Meier method and survival difference between groups were calculated by the log rank test.

Results: There was a statistically significant correlation ratio between metastatic lymph node count and LNR. In 173 of all patients (61.8%) fewer than 12 lymph nodes were harvested. One hundred sixty-six (59.3%) patients were evaluated as N0, 79 (28.2%) were N1 and 35 (12.5%) were N2. The number of patients in 4 groups of LNR were 174 (62.1%), 72 (25.7%), 22 (7.9%) and 12 (4.3%) respectively. Five year survival ratios were 82.8% in LNR1, 69.4% in LNR2, 58.3% in LNR3 and 50% in LNR4. The difference for survival times and ratios between these groups were significantly difference (p=0.001).

Conclusion: LNR may help physicians to decide the adequate treatment and estimate the prognosis in patients with inadequate lymphadenectomy.

Key Words: Colorectal cancer, lymph nod ratio, staging, prognosis

Received: 06.08.2009

Accepted: 16.09.2009

Giriş

Kolorektal kanserler (KRK) 2005 yılı T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verilerine göre kanserler arasında görülme sıklığı açısından 7. sırada yer almaktadır (1). Bu kadar sık görülen bir kanser için sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi, hastalığın doğru evrelendirilmesi ve tedavi stratejisi seçimi önem arz etmektedir. KRK için önemli prognostik faktörlerin başında tümörün patolojik evresi ve lenf nodu tutulumunun varlığı gelmektedir.

KRK'lerde günümüz için tek küratif tedavi seçeneği tümörün yeterli uzunlukta sağlam üst ve alt cerrahi sınırlar içinde

ve drene olduğu mezenterik lenf nodları ile beraber tamamen çıkarılmasıdır. Bazı araştırmacılar tam bir lenfadenektominin terapötik faydalarına inanırken, diğerleri sadece daha doğru bir evreleme imkanı sağladığını düşünmektedir (2).

Adjuvan kemoterapi protokollerine karar verilirken dikkat edilen en önemli faktör lenf nodlarının tutulumudur (3). Yetersiz evreleme sonucunda hastalar adjuvan tedavinin olası faydalarından yararlanamayarak düşük sağkalım oranları gösterebileceği gibi olduğundan fazla evreleme sonucunda ilaçların yan etkilerine gereksiz yere maruz kalacaklardır.

En yaygın kullanılan evreleme sistemi "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) ve "International Union Aga-

inst Cancer" (UICC)'nin tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemidir (4). TNM evreleme sisteminde metastatik lenf nodu sayısı önemlidir. Metastatik lenf nodlarının sayısı; diseksiyon genişliğinden, cerrahi teknikten, patoloğun değerlendirmesinden ve lenf nodu izolasyonunda kullanılan teknikten etkilenmektedir. Yetersiz lenf nodu diseksiyonunda TNM evrelemesi de sağlıklı olmamaktadır. Doğru evreleme için çıkarılması gereken yeterli lenf nodu sayısı konusunda birçok araştırma yapılmış ancak halen net bir sayı üzerinde anlaşılammıştır (5-7). Kolorektal kanser rezeksiyonu uygulanmış hastalarda doğru evreleme için başta AJCC kılavuzları, "National Cancer Institute" (NCI) ve "American Society of Clinical Oncology" (ASCO) olmak üzere birçok kuruluş en az 12 lenf nodunun diseke edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (8, 9).

Çeşitli çalışmalarda yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış nod-negatif kolon kanserli hastalarda kötü sağkalım oranları gösterilmiştir (10-13). Araştırmacılar bunun nedenini yetersiz cerrahi veya patolojik değerlendirmeye bağlı yanlış evrelemeyle bağlamaktadır.

Berger ve ark. incelenen lenf nodu sayısını KRK için bağımsız prognostik faktör olarak belirtmişlerdir (14). Bu bulguya dayanarak lenf nodu oranının (metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına oranı) daha güvenilir ve doğru bir değer olabileceği düşünülmüştür. Lenf Nodu Oranı (LNO) KRK'den önce meme, mide, pankreas kanserleri için de çalışılmıştır (15-18). Halen LNO ile KRK prognozu arasındaki ilişki sistemematik olarak değerlendirilmemiş ve bir konsensus oluşmamıştır.

Bu yazının amacı kliniğimizde radikal rezeksiyon uygulanmış kolorektal kanserli hastalarda LNO'nun sağkalım üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

GATA Haydarpaşa Genel Cerrahi Servisi'nde kolon ve rektum kanseri hastaların bilgilerinin kayıtlanması ile oluşturulan veritabanında kayıtlı 357 hastanın verilerinin retrospektif olarak taranması ile bu çalışma gerçekleştirildi. Bu hastaların karakteristik özellikleri, tümör lokalizasyonu, evresi, boyutu, diferansiyasyon derecesi, incelenen lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, takip süreleri kayıtlıdır. Evre 4 kanser nedeni ile palyatif rezeksiyon uygulanan hastalar, histolojik subtipi adenokarsinoma dışında olan hastalar çıkarılınca çalışmada 280 hasta kaldı.

Vakaların hepsi AJCC'nin klasik TNM evreleme sistemine (versiyon 6) göre evrelendirildi.

LNO tutulan lenf nodu sayısının toplam incelenen lenf nodu sayısına oranı olarak hesaplandı. Hastalar LNO'na göre dört gruba ayrıldı: LNO 1/12 altında olanlar LNO1, 1/12 ile 1/4 olanlar LNO2, 1/4 ile 1/2 olanlar LNO3 ve 1/2 ile 1 arasında olanlar LNO4 olarak sınıflandırıldı. Doğru bir evreleme için en az 12 lenf nodunun diseke edilmesi gerektiği yaygın olarak kabul edildiği için gruplar belirlenirken ilk oran olarak 1/12 alındı. Diğer oranlar %25 ve %50 dilimleriyle olarak alındı. Birincil sonlanım noktası olarak toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım ele alındı.

Çalışmada elde edilen bulgular, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS Inc. Chicago, IL) for Windows 16.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Metastatik lenf nodu sayısı ile LNO arasındaki korelasyon Pearson korelasyon katsayısı

ile hesaplandı. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımları ve ihtimal tabloları ANOVA ve ki-kare testi ile yapıldı. Yaşam süresi üzerine etkili olabilecek faktörleri tespit etmek için Cox Regresyon analizi uygulandı. LNO, N evresi ve TNM evresine göre kümülatif sağkalım oranlarını hesaplamak için Kaplan Meier metodu kullanılırken, gruplar arasında sağkalım farkını hesaplamak için Log rank testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması bilimsel anlamlılık için arandı.

Sonuçlar

Çalışmaya dahil edilen 280 hastanın 115 tanesi (%41.1) kadın, 165 tanesi (%58.9) erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması 69.9±13.9 yıl idi. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.5). Hastaların demografik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Metastatik lenf nodu sayısı ile LNO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon oranı mevcuttu (Pearson korelasyon katsayısı (r)=0.674, p<0.001).

Tümör lokalizasyonuna göre yapılan değerlendirmede tüm tümörlerin %30'unun rektum yerleşimli olduğu görüldü. Tümör lokalizasyonuna göre vakaların dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yaşam süresi üzerine etkili olan faktörleri belirlemek için değişkenler regresyon analizine sokulmuş ve tümörün diferansiyasyon derecesinin (p=0.046), tümör evresinin (p=0.034) ve LNO'nun (p=0.04) istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili olduğu bulunmuştur.

Ortalama takip süresi 48,4 aydır. Patolojik inceleme sonucunda ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 11.2±0.5 olarak bulunmuştur. Hastaların 173 tanesinde (%61.8) doğru evreleme için önerilen sayı olan 12 lenf nodundan daha az lenf nodu çıkarılmıştı. Bu şartlar altında yapılan değerlendirme sonucunda 166 hasta (%59.3) N0, 79 hasta (%28.2) N1 ve 35 hasta (%12.5) N2 olarak tespit edildi. N0 hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %82.5 iken N1 hastalarda %69.6 ve N2 hastalarda %57.1 idi. Toplam sağkalım süresi ve oranları açısından gruplar karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Lokal nüks oranları gruplar için sırası ile %4.92, %12.90 ve %21.87 olarak tespit edildi. Hastalısız sağkalım oranları açısından yapılan değerlendirmede aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001).

LNO göre oluşturulan 4 gruptaki hasta sayıları sırası ile 174 (%62.1), 72 (%25.7), 22 (%7.9) ve 12 (%4.3) idi. LNO1 grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %82.8 iken, LNO2 grubunda %69.4, LNO3 grubunda %58.3 ve LNO4 grubunda %50 olarak tespit edildi. Bu gruplar arasındaki fark sağkalım süresi ve oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,001). Lokal nüks oranları gruplar için sırası ile %4.16, %15.78, %21.05 ve %18.75 olarak tespit edildi. Hastalısız sağkalım oranları açısından yapılan değerlendirmede aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). LNO grupları için yaşam eğrileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Çıkarılan lenf nodu sayısına göre iki grup oluşturulduktan sonra (Grup1=<12 lenf nodu çıkarılan grup, Grup 2=≥12 lenf nodu çıkarılan grup) bu gruplar içinde LNO açısından yapılan değerlendirmede Grup1 ve Grup2'de toplam sağkalım süresi ve oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (sırası ile p=0.012 ve p<0.001). Bu gruplar için hastalısız

Tablo 1. Hastaların demografik ve patolojik özellikleri

	LNO1 N=167 (%59.6)	LNO2 N=72 (%25.7)	LNO3 N=22 (%7.9)	LNO4 N=19 (%6.8)	Genel N=280
Yaş (yıl)	70.42±0.97	69.23±1.75	64.40±4.11	74.36±3.13	69.9±0.83
Cinsiyet					
K	65 (%38.9)	16 (%22.2)	6 (%27.2)	10 (%52.6)	115 (%41.1)
E	102 (%61.1)	31 (%43.1)	1 (%4.5)	9 (%47.4)	165 (%58.9)
Tümör Lokalizasyonu	43 (%25.8)	41 (%56.9)	9 (%40.9)	3 (%15.8)	68(%24.3)
Çıkan Kolon	6 (%3.6)	6 (%8.3)	13 (%59.1)	3 (%15.8)	16(%5.7)
Transvers Kolon	20 (%12)	8 (%11.1)	2 (%9.1)	1 (%5.3)	31(%11.1)
İnen Kolon	45 (%26.9)	18 (%25.1)	5 (%22.8)	5 (%26.3)	73(%26.1)
Sigmoid Kolon	49 (%29.3)	23 (%31.9)	8 (%36.4)	7 (%36.8)	87(%31)
Rektum Senkron Tümör	4 (%2.4)	1 (%1.4)	- (%0)	- (%0)	5(%1.8)
Patolojik Lenf Nodu Sayısı	0.06±0.02	2.25±0.23	8.54±1.14	2.84±0.85	1.48±0.18
Toplam Lenf Nodu Sayısı	11.52±0.71	12.27±0.96	12.77±1.65	2.84±0.85	11.22±0.52
Patolojik N Evresi					
pN1	159 (%95.2)	-	-	-	159 (%56.8)
pN2	7 (%4.2)	64 (%88.9)	2 (%9.2)	6 (%31.5)	79 (%28.2)
pN3	1 (%0.6)	8 (%11.1)	20 (%90.9)	13 (%68.5)	42 (%15)
Tümörün Derecesi					
1	26 (%15.6)	3 (%4.2)	1 (%4.5)	1 (%5.3)	31 (%11.1)
2	125 (%74.9)	58 (%80.5)	16 (%72.7)	14 (%73.7)	213 (%76.1)
3	16 (%9.5)	11 (%15.3)	5 (%22.7)	4 (%21)	36 (%12.8)
Evre					
1	52 (%31.1)	-	-	-	52 (%18.6)
2	95 (%56.9)	-	-	-	95 (%33.9)
3	20 (%12)	72 (%100)	22 (%100)	19 (%100)	133 (%47.5)
Lokal Nüks	6 (%3.6)	9 (%12.5)	4 (%18.2)	3 (%15.8)	22 (%7.9)
Toplam Sağkalım (ay)	51.53±3.26	49.56±5.15	36.09±8.64	31.94±6.37	48.48±2.50
Hastalısız Sağkalım (ay)	50.73±3.27	45.15±5.04	29.63±6.81	31.68±6.41	46.34±2.47

sağkalım oranları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırası ile $p=0.009$ ve $p<0.001$).

Tartışma

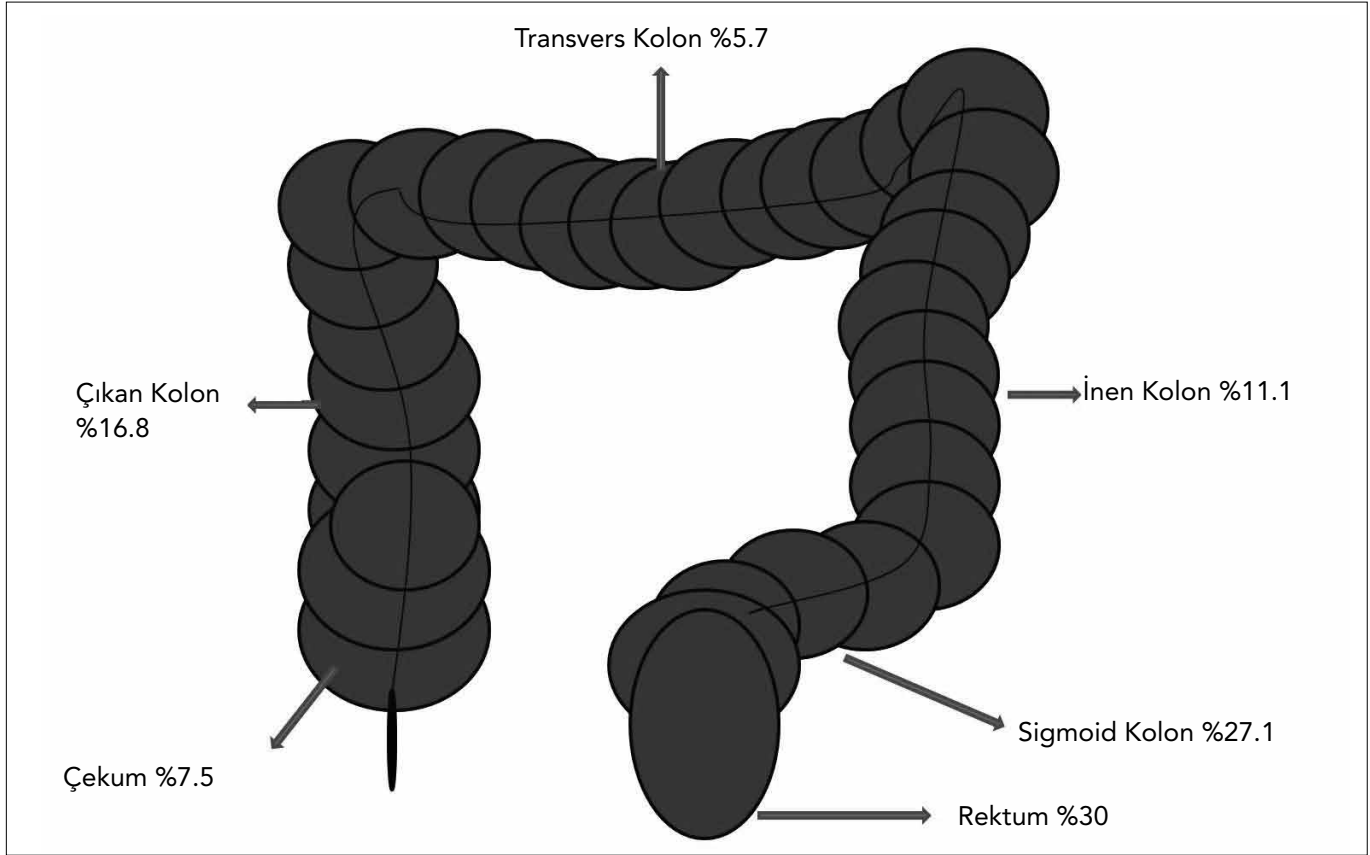
Bu çalışmada tek bir merkezde nonmetastatik kolorektal kanserler nedeni ile radikal cerrahi uygulanmış hastalarda lenf nodu oranının prognostik önemi araştırılmıştır. İstatistiksel analizler sonucunda lenf nodu oranının çıkarılan toplam lenf nodundan bağımsız olarak prognostik öneme sahip olduğu ve yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olgularda adjuvan tedaviye karar verirken rol oynayabileceği ortaya konmuştur.

Kolonrektal kanserlerde evreleme operasyon şeklini, postoperatif tedaviyi ve takibi etkilediği için çok önemlidir. Doğru evreleme, kullanılacak ilaçların yan etkilerinden hastayı koruma ile tümörün nüks etmesi riskinden sakınma arasında ince çizgide yol göstermektedir. Malignitelere, bölgesel lenf nodu tutulu-

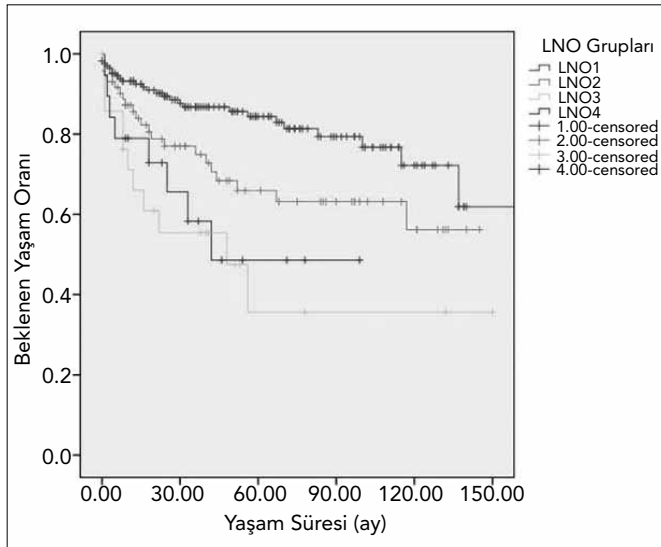
mu en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Hastalar arasında mezenterik lenf nodlarının dağılım ve sayıları geniş biyolojik varyasyonlar gösterebilmektedir (19). Eğer cerrahi teknikle ve patolojik değerlendirmede yetersizlik yoksa lenf nodu sayısı immünolojik cevabın göstergesi olabilir (20).

AJCC/UICC 2002 yılında TNM evreleme sistemini revize etmiş ve N evrelemesini metastatik lenf nodu sayısına göre sınıflandırmıştır (21). Ancak metastatik lenf nodu sayısı çıkarılan toplam lenf nodu sayısından etkilenmekte ve hatalı evreleme yapmaya neden olabilmektedir. Bu evre kayması durumu ilk kez 1985 yılında Feinstein ve ark. tarafından tarif edilmiş ve Will Rogers fenomeni olarak isimlendirilmiştir (22).

LNO, lenf nodu sayısından bağımsız olarak lenf nodu durumu hakkında bilgiyi standardize edebilir. Bu orana bağlı nodal evreleme sistemi mide kanserleri için iyi incelenmiş ve klasik TNM evrelemesinden üstün olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16, 23). Woodward ise meme kanserleri üzerine



Şekil 1. Tümör Lokalizasyonuna Göre Hastaların Dağılımı



Şekil 2. LNO gruplarına göre yaşam eğrisi

yapmış olduğu araştırması sonucunda LNO'nun meme kanserinde lokal nüks ve sağkalım için önemli bir belirteç olduğu sonucuna varmıştır (17).

Daha sonra benzer bir ilişkinin kolorektal kanserler için önemi araştırılmaya başlanmıştır. De Ridder primer KRK tanısı konmuş 26181 hastayı incelediği çalışmasında lenf nodu oranı için eşik değer olarak 0,4 belirlemiş ve bu oranın altındaki ve üstündeki hastalar için 5 yıllık sağkalım oranlarını %56 ve 35

bulmuştur. Aynı popülasyonda pN1 ve pN2 olan hastalar için 5 yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %54 ve 28 olarak tespit edilmiştir (18).

Değişik malign hastalıklarda çeşitli araştırmacılar LNO için eşik değer olarak % 0-5-10-20-25-40-50 ve 75 gibi rakamlar belirlenmiştir (14, 16, 24). Bu çalışmada birinci eşik değer olarak 1/2 rakamı seçilmiştir. Nodal evreleme için çıkarılması gereken minimum lenf nodu sayısı olarak 12 önerildiği için bu oran alınmıştır. Belirlenen diğer eşik değerler çeyrek ve yarım dilimleri olarak belirlenmiştir.

Berger ve ark. kolorektal kanser nedeni ile opere edilmiş hastalarda çıkarılan toplam lenf nodu sayısına göre 3 grup oluşturmuştur. Buna göre 15 ve üzeri lenf nodu yeterli diseksiyon grubuna, 10'un altı lenf nodu yetersiz diseksiyon grubuna alınmış ve 10-15 arası lenf nodu ara grup olarak değerlendirilerek LNO'nun prognostik önemini araştırılmıştır. Sonuçta yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılan grupta LNO önemli bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bu hastalarda en önemli prognostik faktör çıkarılan pozitif lenf nodu sayısı olarak görülmüştür. Diğer iki grupta ise hem toplam sağkalım hem de hastaliksız sağkalım açısından en önemli prognostik faktör LNO olarak tespit edilmiştir (14). Wang ve ark. ise LNO'nun prognostik önemini çıkarılan toplam lenf nodu sayısından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (25). Bu çalışmada da lenf nodu diseksiyonunun yeterli yada yetersiz olduğu durumlardan bağımsız olarak LNO prognoz üzerinde etkili bir faktör olarak tespit edilmiştir.

Sonuç

Kolorektal kanser nedeni ile küratif amaçlı rezeksiyon uygulanan hastalarda tam bir lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Ancak doğru evreleme için yetersiz lenf nodu çıkarılmış hastalarda LNO adjuvan tedaviye karar verirken hekimlere yol gösterecek önemli parametrelerden biri olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. <http://www.kanser.gov.tr/index.php?cat=11>. "Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü) 2005 Yılı Türkiye Kanseri İstatistikleri", 2005.
2. Sigurdson ER. Lymph node dissection: Is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol* 2003;21:965-7.
3. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H et al. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol.* 2005;44:904-12.
4. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:295-308.
5. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-8.
6. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.
7. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-900.
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
9. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.
10. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1341-8.
11. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235:458-63.
12. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
13. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-9.
14. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23:8706-12.
15. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM classification?. *J Surg Oncol* 1998;69:15-20.
16. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K et al. The superiority of radiobased lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
17. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2910-6.
18. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* 2006;55:1681.
19. Canessa CE, Badia F, Fierro S, Fiore V, Hayek G. Anatomic study of the lymph nodes of the mesorectum. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1333-6.
20. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:2654-66.
21. Frederick L Greene, David L Page, Irvin D Fleming, April G Fritz, Charles M, Balch Daniel G et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
22. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
23. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-84.
24. Lale Atahan I, Yildiz F, Ozyigit G, Sari S, Gurkaynak M, Selek U et al. Percent positive axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2008;47:232-8.
25. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jun;15:1600-8.