

Küratif Rezeksiyonla Tedavi Edilen Kolorektal Kanserli Hastalarda Metastatik Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi

Prognostic Significance of Ratio of Metastatic Lymph Nodes in Colorectal Cancer Patients Treated with Curative Resection

Kaptan Gülben¹, Osman Uyar², Bahadır Öndeş³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Özel Grand medical Hospital, Genel Cerrahi Kliniği, Manisa, Türkiye

³ Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Malatya, Türkiye

Özet

Giriş: Metastatik lenf nodu oranının (mLNO) bazı solid organ tümörlerinde önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı mLNO'nun kolorektal kanserli (KRK) hastalardaki prognostik önemini araştırmaktır.

Yöntem: Ocak 2008- Nisan 2014 tarihleri arasında, uzak metastazi olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan 246 KRK'li hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, mLN sayısı, patolojik T evresi, TNM evresi, mLNO ve lenfovasküler invazyonun hastalıklı ve genel sağkalım üzerindeki etkisi tek ve çok değişkenli Cox-regression testi ile analiz edildi. Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier, sağ kalım farkları log-rank testi ile hesaplandı. mLNO için optimal cut-off değeri ROC analizi ile belirlendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 61 (23-86) olup, ortalama takip süresi 38 (11-78) aydı. ROC analizinde mLNO için optimal cut-off değeri 0.08 olarak bulundu. Çok değişkenli analizde çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ($p<0.007$) ve mLNO'nun (HR: 2.1, %95 GA: 1.2-4.2, $p<0.003$) hastalıklı sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi. Genel sağkalım için sadece mLNO'nun bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (HR: 7.5, %95 GA: 2.6-21.2, $p<0.0001$).

Sonuç: Uzak metastazi olmayan KRK'li hastalarda mLNO'nun 0,08'in üzerinde olması hem hastalıklı sağkalım, hem de genel sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. TNM sınıflamasında, mLNO'nun öneminin desteklenmesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser; lenf nodu oranı; prognostik faktörler

Abstract

Introduction: Metastatic lymph node ratio (mLNR) has been shown to be an important prognostic factor in some solid tumours. The aim of this study was to investigate the prognostic value of mLNR in patients with colorectal carcinoma (CRC).

Methods: The records of 246 CRC patients who had not distant metastasis and treated with curative surgery were retrospectively evaluated between January 2008 and April 2014. The effects of age, gender, the number of total lymph nodes removed, the number of metastatic lymph nodes, pathological T stage, TNM staging, mLNR and lymphovascular invasion on disease free survival and overall survival were analyzed with univariate and multivariate Cox-regression tests. Survival curves were calculated using Kaplan-Meier method and survival differences were assessed by log-rank test. Optimal cut-off value for mLNR is determined with ROC analysis.

Results: Median age was 61 (23-86) and median follow-up period was 38 (11-78) months. Optimal cut-off value for mLNR was found as 0.08 in ROC analysis. In the multivariate analysis, the number of total lymph nodes removed ($p<0.007$) and mLNR (HR, 2.1; 95% CI, 1.2-4.2; $p<0.003$) were found to be independent risk factors on disease-free survival (DFS). For overall survival (OS), mLNR only was the independent risk factor on OS (HR,7.5; 95% CI, 2.6-21.2; $p<0.0001$).

Conclusion: mLNR value more than 0.08 was found to be an independent risk factor on both OS and DFS in patients with non-metastatic CRC. Larger prospective studies are needed to support the significance of mLNR for TNM classification of CRC.

Key Words: Colorectal cancer; lymph node ratio; prognostic factors

Giriş

Güncel epidemiyolojik verilere göre kolorektal kanser (KRK) dünyada yeni tanı alan kanserler arasında üçüncü sırada, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır (1). Ülkemizde 2014 yılına ait verilere göre en sık görülen üçüncü kanser türü olup, kadınlarda

tüm kanserlerin %8'ini, erkeklerde ise %9'unu KRK'ler oluşturmaktadır (2). Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer: AJCC) kanser evreleme kılavuzu 8. baskısında, kolorektal kanser evrelemesinde lenf nodu durumu (N evresi) bölgesel lenf nodu metastazının olup olmaması ile belirlenir (3). Buna

göre lenf nodu metastazının olmaması pN0, 1-3 lenf nodu pozitifliği pN1 ve ≥ 4 lenf nodu metastazı varsa pN2 olarak evrelendirilir. Bölgesel lenf nodu metastazının olduğu KRK, evre 3 olarak sınıflandırılır ve bu hastalara adjuvan kemoterapi (KT) gibi ek tedaviler uygulanır (4). Lenf nodu metastazının olmadığı evre 2 kolon kanserinde 5-yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80 iken, evre 3 hastalarda bu oran %50'ye düşer (5). Dolayısıyla pozitif lenf nodu sayısı KRK'li hastalarda önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilir. KRK'de bölgesel lenf nodlarının patolojik evrelemesinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için minimum 12 lenf nodu çıkarılması önerilir (6). Daha az sayıda lenf nodu örneklenmesi yanlış negatif sonuçlar veya daha düşük N evrelemesine yol açabilir (7). Bu yüzden, daha etkin bir lenf nodu evrelemesi için çıkarılan lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu oranı (mLNO) gibi başka parametrelerin değerlendirilmesi gündeme gelmiştir (8-10). mLNO'nun sağkalım üzerindeki etkisi pankreas, mide ve mesane kanserlerinde gösterilmiştir (11-13). KRK'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir (5,14-15). mLNO, metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına oranını ifade eder. mLNO'nun sağkalım üzerindeki prediktif kapasitesinin çıkarılan lenf nodu sayısına daha az bağımlı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (5). Dolayısıyla mLNO, klasik pN evrelemesine göre gerçek evrenin üstünde veya altındaki yanlış N evrelemesini de azaltabilir. Ancak, literatürde KRK'li hastalarda mLNO ile ilgili bildirilen cut-off değerleri değişkenlik göstermekte olup, bu konuda tam bir konsensus yoktur. Ayrıca, mLNO'nun sağkalım üzerindeki önemi de halen tartışma konusudur. Bu çalışmadaki amaç, KRK'li hastalarda küratif rezeksiyon sonrası mLNO'nun sağkalım üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2008- Nisan 2014 tarihleri arasında küratif amaçla cerrahi tedavi yapılan KRK'li hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Karar no: 2021-02/1042, Tarih: 24.02.2021). Obstrüksiyon, perforasyon veya kanama nedeniyle acil olarak opere edilen, tanı anında uzak metastaz saptanan, neoadjuvan kemoradyoterapi alan, palyatif amaçla cerrahi uygulanan KRK'li hastalar çalışma dışında tutuldu. Bu kriterlere uygun olduğu saptanan KRK'li 246 hastanın dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların preoperatif olarak

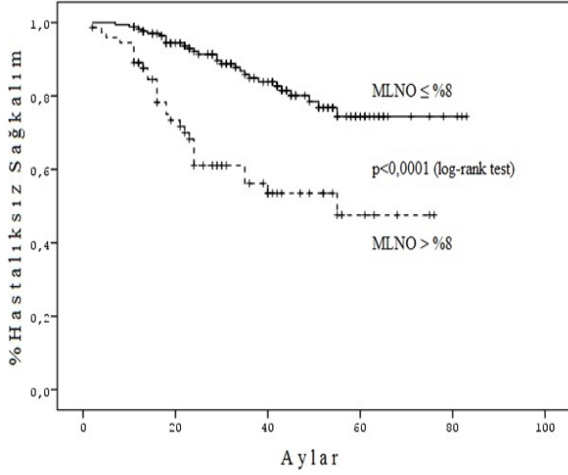
kolonoskopi ile histopatolojik tanıları elde edildi. Klinik evreleme için torakal bilgisayarlı tomografi (BT) ve abdominopelvik BT ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri kullanıldı. Hastalar, postoperatif ilk iki yıl üç ayda bir, iki ile beş yıl arası altı ayda bir serum CEA düzeyi, yılda bir BT ile takip edildi. Kolonoskopi postoperatif iki-üç yıl sonra yapıldı ve normale beş yılda bir tekrarlandı.

İstatistik analiz: Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Medyan, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, mLN sayısı, patolojik T evresi, TNM evresi, metastatik lenf nodu oranı (mLNO) ve lenfovasküler invazyonun, hastalısız ve genel sağ kalım üzerine etkisi Cox-regression (tek ve çoklu) analizi ile değerlendirildi. Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile sağ kalım farkları log-rank testi ile hesaplandı. mLNO, metastatik lenf nodu sayısının toplam çıkarılan lenf nodu sayısına oranlanması ile hesaplandı ve mLNO için optimal cut-off değeri ROC analizi ile belirlendi. İstatistik hesaplamalarda anlamlılık (önemlilik) düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (ver: 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı.

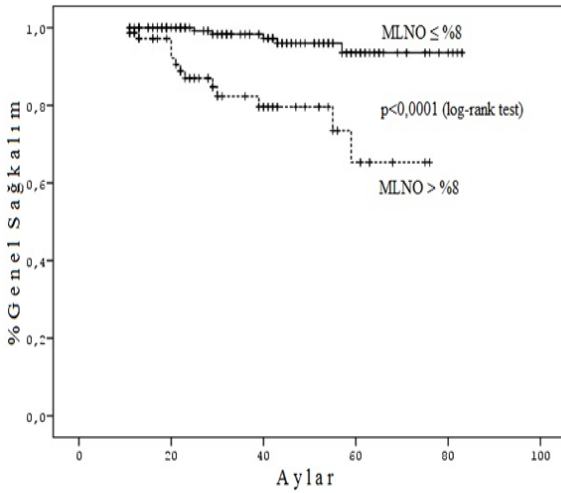
Bulgular

Hastaların klinikopatolojik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Medyan yaş 61 (23-86) olup, 142 (%58) hasta erkek, 104 (%42) hasta kadındı. Medyan takip süresi 38 (11-78) aydı. Hastaların 81'inde (%33) tümör kolonda lokalize iken, 165'inde (%67) rektum tümörü mevcuttu. Hastaların 218'ine (% 89) açık cerrahi, 28'ine ise (%11) laparoskopik cerrahi yapıldığı tespit edildi. Çıkarılan toplam median lenf nodu sayısı 12 (2-53), ortalama mLN sayısı 1.4 ± 0.4 idi. Hastaların 93'ünde (%38) patolojik incelemede mLN olduğu tespit edildi (pN+). Çıkarılan lenf nodu sayısının ≥ 12 olduğu hasta sayısı 124 (%50.5), < 12 olduğu hasta sayısı ise 122 (%49.5) idi. mLNO için cut-off değeri ROC analizinde %72 sensitivite ve %72 spesifite ile 0.08 olarak hesaplandı (AUC:0.74 , %95 GA:0.64-0.84 , $p=0.007$). mLNO ≤ 0.08 olan hasta sayısı 171 (%70), > 0.08 olan hasta sayısı ise 75 (%30) idi. Hastalısız sağ kalım için; tek değişkenli analizde çıkarılan toplam LN sayısı, metastatik LN sayısı, mLNO ve tümör evresinin anlamlı risk faktörleri olduğu saptandı ($p < 0.03$). Çoklu analizde ise çıkarılan toplam LN sayısı (HR:2.2 , %95 GA:1.2-4.1 , $p=0.007$) ve

mLNO'nun (HR:2.1 , %95 GA:1.2-4.2, p=0.003) hastaliksız sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu (Tablo-2). mLNO ≤0.08 olan hastalarda 5-yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %74 iken, >0.08 olan hastalarda bu oran %47 idi (p=0.0001, Şekil-1).



Şekil 1. Metastatik lenf nodu oranına göre hastaliksız sağkalım eğrileri.



Şekil 2. Metastatik lenf nodu oranına göre genel sağkalım eğrileri.

Genel sağ kalım için tek değişkenli analizde mLNO, TNM evresi ve lenfovasküler invazyonun anlamlı risk faktörleri olduğu belirlenirken (p<0.002), çok değişkenli analizde ise sadece mLNO'nun (HR:7.5, %95 GA:2.6-21.2, p=0.0001) genel sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (Tablo-3). mLNO ≤0.08 olan hastalarda 5-yıllık genel sağ kalım oranı %86 iken,

>0.08 olan hastalarda bu oran %65 idi (p=0.0001, Şekil 2).

Tartışma

Sunulan retrospektif çalışmada, uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla primer rezeksiyon uygulanan 246 KRK'li hastanın sağkalımı üzerinde, klasik klinikopatolojik faktörler yanında mLNO'nun etkisi değerlendirildi. Hem hastaliksız, hem de genel sağkalım için mLNO'nun bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildi. KRK'de, AJCC'nin önerdiği TNM evrelemesi tümörün anatomik genişliğini değerlendiren en yararlı prognostik faktördür (3). Bu evreleme sisteminde lenf nodu metastazı olan KRK evre 3 olarak sınıflanır ve çıkarılan lenf nodu sayısına bakılmaksızın sadece mLN sayısı dikkate alınır. N evrelemesindeki bu sınırlamaya alternatif olarak, yapılan çalışmalarda mLNO araştırılmıştır. Lenf nodu tutulumunun tanımlanması hem prognoz tahmin edilmesi, hem de tedavi modalitelerinin belirlenmesi için önemlidir. Baxter ve ark, yaptıkları toplum tabanlı analizde yeterli lenf nodu değerlendirmesinin KRK'li hastaların sadece %37'sinde yapıldığını bildirmişlerdir (16). Bununla birlikte, literatürde doğru evreleme için çıkarılması önerilen lenf nodu sayısı altı lenf noduna kadar düşen rakamlarla, 40 lenf noduna kadar çıkan geniş bir aralıkta değişmektedir. Bu geniş aralığın nedenleri; cerrahın deneyimi, Dukes evresi, spesmen genişliği, tümör boyutu, bireysel immün cevap ve patoloji teknisyeninin becerisi gibi faktörlere bağlanmıştır (17-19). Güncel kılavuzlarda lenf nodu tutulumunun saptanması için minimum 12 lenf nodu örneklenmesi gerektiği bildirilmektedir (20). Fakat bazıları, bu sayının biyolojik bir anlamının olmadığını, tersine, muhtemelen 12 lenf nodu çıkarıldığında geride pozitif mezenterik lenf nodu bırakma ihtimalinin çok küçük olduğunu gösteren istatistiksel bir olasılık dağılımının sonucu olduğunu vurgulamıştır (21). Bizim çalışmamızda, çıkarılan ortanca lenf nodu sayısı 12'dir. Bu sayının nispeten az olması yukarıda sayılan faktörlerin yanında, hasta popülasyonunun düşük bir oranını teşkil etse de laparoskopik cerrahi hastalarının açık teknikle yapılan hastalarla birlikte değerlendirilmesi, kolon ve rektum kanserli hastaların birlikte değerlendirilmesine de bağlı olabilir. Çok değişkenli analizde hastaliksız sağkalım için çıkarılan lenf nodu sayısının 12 ve üzerinde olması bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş, ancak aynı sonuç genel sağkalım için elde edilememiştir. AJCC'nin mevcut kanser evrelemesinde de çıkarılan lenf nodu sayısı N evrelemesini etkilemez

(3). KRK evrelemesinde, çıkarılan lenf nodu sayısının kendine özgü sınırlamalarının üstesinden gelmek ve daha iyi bir evreleme yapmak için, mLNO anlamlı bir prognostik faktör olarak ileri sürülmüştür (5,21,22). İlk olarak Berger ve arkadaşları, evre 3 kolon kanserinde mLNO'nun sağkalımla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (23). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda mLNO'nun optimal cut-off değeri konusunda tam bir konsensus sağlanamamıştır. Kobayashi ve ark., neoadjuvan tedavi vermeden küratif amaçla cerrahi uyguladıkları evre 3 rektum kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, mLNO'nun >0.08 olduğunda prognoz daha kötü olduğunu belirterek küratif rezeksiyon sonrasında bu hasta grubuna adjuvan kemoterapi verilmesini önermişlerdir (24). Zhang ve ark., SEER veritabanından 218.341 hasta ve üç farklı merkezden 1811 KRK'li hastayı dahil ettikleri güncel çalışmalarında mLNO'yu; 0, 0.1-0.17, 0.18-0.41, 0.42-0.69 ve ≥ 0.7 olarak beş gruba ayırmışlar, mLNO arttıkça sağkalım süresinin anlamlı şekilde kısaldığını bildirmişlerdir (5). Bu çalışmada, mLNO'nun <0.17 olduğu pN1 hastalarda 5-yıllık genel sağkalım %62.1 iken, >0.7 olanlarda %23.3'e düşmüştür. Greenberg ve ark.'nın, küratif amaçla laparoskopik rezeksiyon uygulanan KRK'li 205 hastalık çalışmalarında, mLNO'nun >0.13 olmasının hem hastaliksız, hem de genel sağkalımı azalttığı bildirilmiştir (10). Güncel bir meta-analizde Pyo ve ark., mLNO'nun ≥ 0.20 olduğu hastalarda genel sağkalım oranının anlamlı şekilde düştüğünü belirtmişlerdir (22). Çalışmamızda, mLNO'nun çıkarılan lenf nodu sayısından bağımsız olarak hem hastaliksız, hem de genel sağkalım için anlamlı bir risk faktörü olduğu bulundu. mLNO 0.08 ve altında olan hastalarda 5-yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %74 iken, üzerinde olanlarda bu oran %47 idi. Aynı şekilde, mLNO 0.08 ve daha az olan hastalarda 5-yıllık genel sağ kalım oranı %86 iken, bu oranın üzerinde olanlarda %65 olarak bulundu. Wang ve ark. da, mLNO'nun prognoz tahminindeki başarısının çıkarılan lenf nodu sayısına bağlı olmadığını bildirmişler, 10'dan daha az lenf nodu çıkarılan hastalarda mLNO'yu en önemli prognostik faktör olarak bulmuşlardır (25). Ancak, bu konuda halen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, bu çalışmada mLNO'nun, çıkarılan lenf nodu sayısından bağımsız olarak sağkalım üzerinde etkili olduğu belirlendi. Bu sonuç, mLNO'nun çıkarılan lenf nodu sayısının herhangi bir nedenle standardın altında kaldığı hastalarda, doğru evreleme ve evre kaymasının önlenmesinde mLN sayısından daha yararlı bir parametre olabileceğini destekler nitelikte

gözükmektedir. Ancak, KRK'li hastalarda mLNO'nun, doğru evreleme ve prognostik önemi açısından iyi tasarlanmış, kanıt değeri yüksek, daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın retrospektif olması en önemli sınırlayıcı faktördür. Ayrıca ortanca çıkarılan toplam lenf nodu sayısının 12'den az olduğu hasta sayısının nispeten fazla olması da diğer bir kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilebilir.

Çıkar çatışması: Yoktur.

Finansal destek: Yoktur.

Etik onam: Ankara onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarih ve 2021-02/1042 no'lu karar onayı alındı.

Yazar katkıları: Kaptan Gülben: Makale tasarım ve dizaynı, literatür taraması, veri işleme, makale yazımı. Osman Uyar: Veri toplama ve işleme, literatür taraması. Bahadır Öndeş: Veri toplama ve işleme, literatür taraması.

Kaynaklar

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66(4):683-691.
2. Mayir B, Ensari CÖ, Durhan A, Çöpelci Y. Colonoscopy findings in patients who have positive fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *Turk J Colorectal Dis* 2018;28(1):27-30.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, et al. The AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.; Springer: New York, NY, USA, 2016.
4. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;330(16):1136-1142.
5. Zhang CH, Li YY, Zhang QW, Biondi A, Fico V, Persiani R, et al. The Prognostic Impact of the Metastatic Lymph Nodes Ratio in Colorectal Cancer. *Front Oncol* 2018;8:628. eCollection 2018.
6. 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(15):2912-2919.
7. Huang B, Feng Y, Ni M, Chen C, Cai G. Heterogeneous survival between stage IIA and stage IIIA colon cancer when different numbers of lymph nodes are harvested. *Anz J Surg* 2018;88(4):316-321.

8. Elsamany SA, Alzahrani AS, MohameMM, Elmorsy SA, Zekri JE, Al-Shehri, et al. Clinico-pathological patterns and survival outcome of colorectal cancer in young patients: Western Saudi Arabia experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(13):5239-5243.
9. Lu YJ, Lin PC, Lin,CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK. The impact of the lymph node ratio is greater than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer patients. *World J Surg* 2013;37(8):1927-1933.
10. Greenberg R, Itah R, Ghinea R, Sacham-Shmueli E, Inbar R, Avital S. Metastatic lymph node ratio (LNR) as a prognostic variable in colorectal cancer patients undergoing laparoscopic resection. *Tech Coloproctol* 2011;15(3):273-279.
11. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymphnode ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70(3):235-240.
12. 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(8):775-784.
13. Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol* 2003;169(3):943-945.
14. Yang J, Xing S, Li J, Yang S, Hu J, Liu H, et al. Novel lymph node ratio predicts prognosis of colorectal cancer patients after radical surgery when tumor deposits are counted as positive lymph nodes: a retrospective multicenter study. *Oncotarget* 2016;7(45):73865-73875.
15. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, Li Y, Yang L, Yu YY, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(45):72898-72907.
16. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: A population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):219-225.
17. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):272-279.
18. Leung AM, Scharf AW, Vu HN. Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer. *J Surg Res* 2011;168(2):224-230.
19. Ostadi MA, Harnish JL, Stegienko S, Urbach DR. Factors affecting the number of lymph nodes retrieved in colorectal cancer specimens. *Surg Endosc* 2007;21(12):2142-2146.
20. Johnson PM, Malatjalian D, Porter GAA. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer: A consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg* 2002;6(6):883-888.
21. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2847-2855.
22. Pyo JS, Kim JH, Lee SY, Baek TH, Kang DW. Metastatic Lymph Node Ratio (mLNR) is a Useful Parameter in the Prognosis of Colorectal Cancer; A Meta-Analysis for the Prognostic Role of mLNR. *Medicina* 2019;55(10):673.
23. 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(34):8706-8712.
24. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, et al. Lymph node ratio is a powerful prognostic index in patients with stage III distal rectal cancer: a Japanese multicenter study. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(7):891-896.
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;15(6):1600-1608.