



Kolorektal Kanserde Lenf Nodu Oranı ve Standart Faktörlerin Sağkalım ile İlişkisi

Relationship of Lymph Node Ratio, Standard Prognostic Factors and Survival in Patients with Colorectal Cancer

Ahmet Serkan İlgün¹, Nilüfer Yıldırım², Mustafa Şit³, Osman Zeki Öner⁴, Mehmet Lari Gedik⁴, Doğan Gönüllü⁴, Ferda Nihat Köksoy⁴

¹Çayeli Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Rize, Türkiye

²Memorial Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

⁴Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserli hastalarda, standart faktörlerin yanı sıra, tutulu lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranının (LNR), sağkalımla olan ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntemler: Ocak 2003-Mart 2010 yılları arasında kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen ve istenen kriterleri sağlayan 72 hastanın dosyaları, T, N ve M durumu ve evreleri, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, çıkarılan lenf nodu sayısı, tutulu lenf nodu sayısı, lenf nodu kapsül invazyonu varlığı ve LNR açısından incelenmiş ve bu parametrelerin sağkalımla ilişkileri retrospektif olarak araştırılmıştır.

Bulgular: Kolorektal kanserli hastaların sağkalımlarıyla, LNR, lenf nodu evresi, tutulu lenf nodu sayısı, TNM evresi, PNI ve lenf nodu kapsül invazyonu varlığının korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç: LNR ve lenf nodu evresi, incelenen parametreler arasında sağkalımla en yüksek ilişkili parametreler olarak bulunmuştur. (*JAREM 2013; 3: 14-8*)

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

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to investigate the relationship between overall survival and lymph node ratio (the number of positive lymph nodes divided by total number of lymph nodes) (LNR) as well as other standard prognostic factors in patients who underwent surgery for colorectal cancer.

Methods: A retrospective study was performed to analyse the data collected for 72 patients who underwent surgery with the diagnosis of colorectal cancer from January 2003 to March 2010. The variables such as T, N and M stage, lymphovascular and perineural invasion, number of retrieved lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, lymph node capsule invasion, LNR and their effects on overall survival were analysed.

Results: LNR, lymph node stage, number of metastatic lymph nodes, TNM stage, perineural invasion and lymph node capsule invasion had significant effects on overall survival.

Conclusion: LNR and lymph node stage were the most significant variables associated with overall survival. (*JAREM 2013; 3: 14-8*)

Key Words: Colorectal cancer, lymph node ratio, survival, prognosis

GİRİŞ

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık rastlanan tümörleridir (1). Dünyada 4. sıklıkta görülen malignite olup kanserden ölüm nedenleri arasında 2. sırada gelmektedir (2). Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006 yılı verilerine göre Türkiye’de; kolorektal kanserler kadınlarda en sık 2., erkeklerde ise en sık 4. sırada rastlanan malignitedir (3).

Kolorektal kanserdeki prognostik faktörlerin bilinmesi rekürrens ya da metastaz bakımından düşük ya da yüksek risk taşıyan subgrupların ortaya konulması ve tedavinin planlanması bakımından önemlidir.

Lenf nodu tutulumu kolorektal kanserlerde en önemli prognostik parametrelerden birisidir (4-7). Prognostik öneminin bilinmesine rağmen standart olarak kaç lenf nodunun çıkarılması gerektiği ha-

len tartışmalıdır (8, 9). Son yayınlarda doğru evrelendirme için en az 12 lenf nodunun çıkarılması gerektiği önerilmektedir (10).

Metastatik lenf nodlarının çıkarılan lenf nodlarına oranı (LNR) ilk defa gastrik kanserde araştırılmış ve lenf nodu tutulumu olan mide kanserli hastaların bazı subgruplarında önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (11). Takip eden yıllarda kolorektal kanserli hastalarda da LNR’nin prognostik önemini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır (12, 13).

Çalışmamızdaki amaç, kolorektal kanserli hastalarda klasik prognostik faktörlerle birlikte, LNR’nin etkinliğinin araştırılmasıdır.

YÖNTEMLER

Ocak 2003-Mart 2010 tarihleri arasında hastanemiz 1. Genel Cerrahi Kliniği’nde kolorektal kanser tanısı almış ve istenen kriterleri sağlayan (rezeksiyon uygulanmış, tam patolojik değerlendirme raporu

olan ve sağlıkım süresi belirlenebilen) 72 hasta çalışma kapsamına alındı ve bu kriterleri taşımayan 12 hasta çalışma dışında bırakıldı. Patoloji raporlarından, TNM evresi, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, çıkarılan lenf nodu sayısı, tutulu lenf nodu sayısı, kapsüler invazyonu olan lenf nodu varlığı ve LNR elde edildi.

LNR değerleri, grup 1: 0, grup 2: 0,01-0,17, grup 3: 0,18-0,41, grup 4: 0,42-0,69 ve grup 5: >0,69 şeklinde gruplandırıldı (14).

Hastalar hakkındaki bilgiler, hastane arşiv dosyalarına ve Patoloji Bölümü'ndeki bilgisayar kayıtlarına ulaşılarak elde edildi. Hastaların son durumları hakkındaki bilgiler, hasta veya yakınlarına telefon ile ulaşılarak, ulaşılamayan hastaların son durumları ise Nüfus Müdürlüğü'nden temin edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 17.0 programı ile frekans testleri, Spearman's rho nonparametrik korelasyon testleri ve Kaplan-Meier sağlıkım testleri yapıldı.

BULGULAR

Hastaların 45'i erkek 27'si kadın olup yaş ortalaması 62,2±12,4 (median: 64,5; aralık: 23-83) olarak belirlendi. Hastaların ortalama takip süresi 43,0±24,3 ay (median: 38 ay; aralık: 0-87 ay) olarak tespit edildi.

Yetmiş iki hastanın 43'ünde (%59,7), diabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, KOAH, astım bronşiale, kronik karaciğer hastalığı, atrial fibrilasyon, hipertiroidi, pulmoner hipertansiyon gibi komorbid faktörlerden en az biri mevcuttu. Hastaların 64'ü (%88,9) elektif şartlarda, 8'i (%11,1) ise acil koşullarda ameliyat edildi. Tümörlerin yerleşim yerleri, hastaların 2'sinde multisentrik, 10'unda sağ kolon, 30'unda sol kolon ve 30'unda rektum şeklindeydi.

Hastaların patoloji raporları değerlendirildiğinde, T değeri ortalaması 2,8±0,8 (median: 3), çıkarılan lenf nodu ortalaması ise 18,1±9,2 (median: 16; aralık: 0-46) olarak hesaplandı.

T, N, LNR, çıkarılan lenf nodu sayıları, metastatik lenf nodlarında kapsül invazyonu, perinöral invazyon (PNI), lenfovasküler invazyon (LVI), evre, erken mortalite ve son durum bilgileri Tablo 1'de sunuldu.

Çalışmamızda tahmini ortalama sağlıkım süresi 65,3 ay (%95 Güven Aralığı: 57,8-72,8 ay) olarak hesaplandı (Kaplan-Meier Survival Test) ve hastaların genel sağlıkım grafiği Şekil 1'de gösterildi.

Çalışmamızda Tablo 1'deki sağlıkıma etkisi araştırılan faktörlerden; başta lenf nodu oranı (LNR) ve lenf nodu evresi (N) olmak üzere, metastatik lenf nodu sayısının, TNM evresinin, perinöral invazyon varlığının (PNI) ve LN kapsül tutulumunun sağ kalımla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirlendi (Tablo 2).

Sağkalımla en yüksek korelasyon gösteren LNR ve LN Evresinin gruplarına göre sağlıkımlarının grafiksel gösterimleri Şekil 2 ve 3'de sunuldu.

TARTIŞMA

Kolorektal kanser cerrahisinde minimum kaç lenf nodunun çıkarılması gerektiği konusunda literatürde görüşbirliği yoktur (8, 9). Amerikan NCCN rehberinde, çıkarılması gereken minimal lenf nodu sayısı hakkında, 7, 9, 13, 20 ve 30 değerlerini veren kaynaklar olduğu bildirilmektedir (10). American Joint Committee

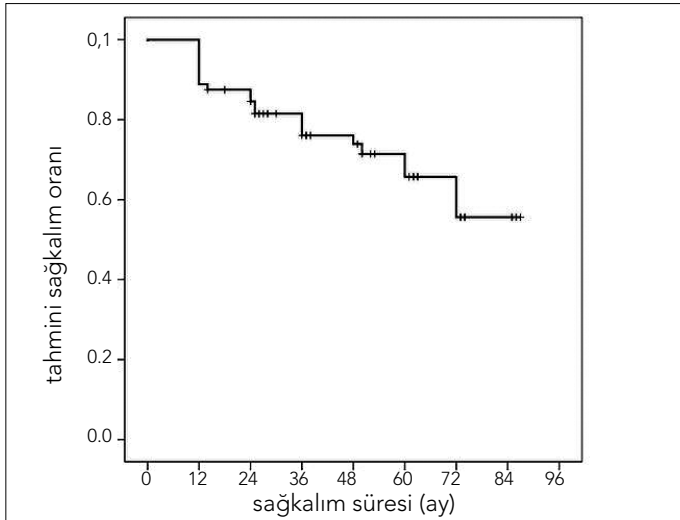
on Cancer ve College of American Pathologist tarafından, Evre II kolorektal kanserin doğru evrelendirilebilmesi için çıkarılması gereken minimum lenf nodu sayısının 12 olması gerektiği öne-

Tablo 1. Hastaların retrospektif inceleme sonuçları

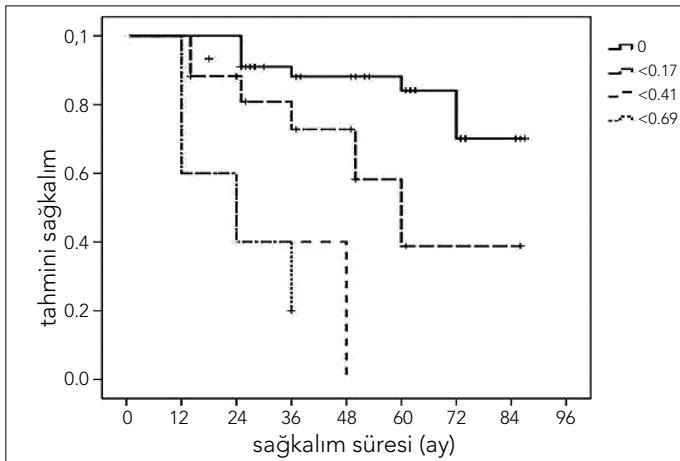
	Hasta Sayısı	%
T ₁	6	8,3
T ₂	11	15,3
T ₃	45	62,5
T ₄	10	13,9
N0	45	62,5
N1	19	26,4
N2	8	11,1
LNR 1 (0)	45	62,5
LNR 2 (0,01-0,17)	17	23,6
LNR 3 (0,18-0,41)	5	6,9
LNR 4 (0,42-0,69)	5	6,9
Çıkarılan LN<12	21	30,6
Çıkarılan LN>12	51	69,4
LN kapsül invaz. (+)	7	9,7
LN kapsül invaz. (-)	65	90,3
PNI (+)	24	33,3
PNI (-)	48	66,7
LVI (+)	28	38,9
LVI (-)	44	61,1
Uzak metastaz (+)	7	9,7
Uzak metastaz (-)	65	90,3
Evre I	15	20,8
Evre II	29	40,3
Evre III	21	29,2
Evre IV	7	9,7
Erken ölüm (ilk 30 gün)	6	8,3
Ölüm	16	22,2
Yaşayan	50	69,4

Tablo 2. Sağlıkıma etki eden faktörlerin etki düzeylerine göre sıralaması

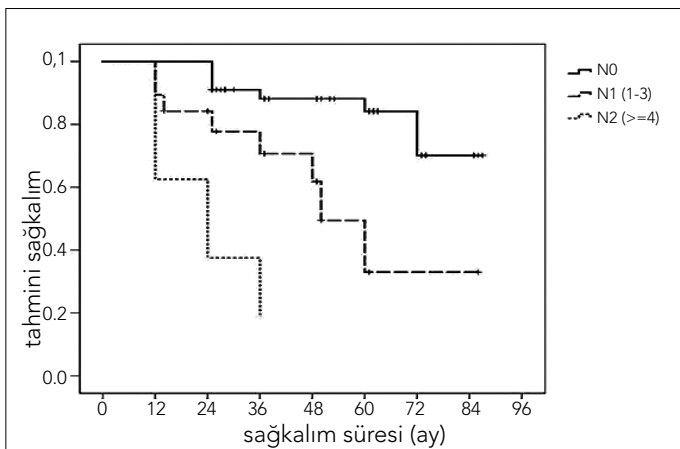
Sağ Kalıma Etki Eden Faktör	R değeri	p değeri
LNR	0,44	<0,0001
LN evresi	0,44	<0,0001
Metastatik LN sayısı	0,42	<0,0001
TNM evresi	0,35	0,003
PNI varlığı	0,30	0,011
LN kapsül tutulumu	0,24	0,047



Şekil 1. Hastaların (n=72) genel sağkalım grafiği



Şekil 2. LNR gruplarının sağkalım grafiği



Şekil 3. LN Evreleri gruplarının sağkalım grafiği

rilmiştir (10). Sarli ve ark. (15) tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, 625 Evre II kolorektal kanserli hasta incelenmiş; 9 veya daha az lenf nodu çıkarılan Evre II kolorektal kanserli hastaların, Evre III hastalığa sahip olanlarla benzer sağkalım oranlarına sahip oldukları ortaya konulmuştur. Kolorektal kanser nedeniy-

le ameliyat edilen hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça sağkalımın iyileştiğine ve çıkarılan lenf nodu sayısının yapılan ameliyatın kalitesini gösterdiğine dair literatürde yayınlar mevcuttur (16-18). Son yıllarda yapılan çalışmalarda eski bilgilerle uyum olmayan veriler elde edilmiştir (19-22). Tsikitis ve ark.'nın (20) 329 Evre III kolorektal kanserli hastanın değerlendirildiği çalışmasının sonucunda, çıkarılan total lenf nodu sayısının kanser spesifik ve hastaliksız sağkalım üzerinde prognostik etkisinin olmadığı öne sürülmüştür. ABD'de, 1981-2001 yılları arasındaki 116995 hastanın incelendiği çalışmada, yeterli lenf nodu sayısı 12 (on iki) olarak kabul edildiğinde, sadece %37 hastada uygun lenf nodu örnekleme yapıldığı ve ortalama çıkarılan lenf nodu sayısının 9 (dokuz) olduğu tespit edilmiştir (23). Çalışmamızda, %69,4 hastada 12'den fazla lenf nodu örnekleme yapıldığı belirlenmiş ve çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında anlamlı düzeyde korelasyon belirlenmemiştir.

Lenf nodu pozitifliği kolorektal kanserlerde en önemli prognostik parametrelerden birisidir (4-7). Lenf nodu metastazi, sağkalım dışında lokorejyonel nüks açısından da en önemli risk faktörlerinden biridir (24, 25). Bizim çalışmamızda, metastatik lenf nodu sayısı ($R=0,42$; $p<0,0001$) ve lenf nodu evresi ($R=0,44$; $p<0,0001$), sağkalım üzerine olumsuz etkili olarak bulunmuşlardır.

Günümüzde TNM sınıflandırması kolorektal kanser evrelemede en sık kullanılan evreleme sistemi olup, bu sınıflandırma sisteminde hastalar tümörün invazyon derinliği, tutulu lenf nodu sayısı ve uzak metastaz olup olmamasına göre prognostik gruplara ayrılır (4, 26, 27). Hastalığın evresi sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerden biridir (14, 26, 27). Çalışmamızda da hastalığın evresi ve sağkalım arasında korelasyon ($p=0,003$) tespit edilmiştir.

Perinöral invazyon (PNI) varlığı kötü prognozu işaret eder (10, 28, 29). PNI varlığının kanser spesifik ve hastaliksız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (28). Evre II kolon kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, PNI pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre belirgin kötü sağkalım oranı belirlenmiştir (%29'a karşın %82) (29). Pengy ve ark. (30) tarafından 2011 yılında yayınlanan ve pT3N0 patolojik evresine sahip 173 hastanın incelendiği bir çalışmada PNI varlığının lokal nüks oranını 2,5 kattan fazla arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmamızda PNI varlığı ile sağkalım arasında anlamlı derecede korelasyon ($p=0,011$) tespit edilmiştir.

Uzak organ metastazi varlığı, hastalığın evresini ve prognozu belirleyen en önemli parametrelerden olmakla birlikte (4, 26, 27, 31) çalışmamızda metastaz ile sağkalım arasında ilişki tespit edilmiş ve bu durumun hasta sayımızın az oluşuyla açıklanabileceği düşünülmüştür.

Lenf nodu oranı (LNR), metastatik lenf nodlarının çıkarılan total lenf nodlarına oranıdır (14, 32). İlk defa gastrik kanserde araştırılmış ve lenf nodu tutulumu olan mide kanserli hastaların bazı subgruplarında önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (11). Takip eden dönemde özefagus, pankreas, meme, mesane kanserinde LNR'nin klinik kullanımı araştırılmış fakat şu ana kadar elde edilen bilgilere göre N evresine alternatif olabirliği gösterilememiştir (11, 33-36). LNR ve sağkalım arasındaki ilişki kolorektal kanserde ilk kez Berger ve ark. (37). tarafından araştırılmıştır Berger, 3411 hastayı inceledikleri serilerinde 10 ve üzerinde lenf nodu çıkarılan grupta; LNR'nin, genel sağkalım, hastaliksız sağka-

lim ve kanser spesifik sağkalım üzerinde anlamlı prognostik faktör olarak bulunduğunu belirtmiştir (37). Rosenberg ve ark. (14) tarafından yapılan ve 2008 yılında yayınlanan çalışmada, 1982-2006 yılları arası opere edilmiş 3026 hasta incelenmiş, sağkalımla ilgili bağımsız prognostik faktörler olarak LNR, lenf nodu evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, T değeri, M değeri, rezektabilite ve tümör gradı bulunmuş ve LNR'nin lenf nodu evresine göre daha iyi bir prognostik gösterge olduğu saptanmıştır. Peschaud ve ark. (38) tarafından 2008 yılında, sadece rektal kanser nedeniyle küratif rezeksiyon yapılmış 307 hastanın 3 sene takip edildiği çalışma sonucunda, metastatik lenf nodu varlığının ya da yokluğunun hastaliksız ve genel sağkalım üzerine etkisi gösterilemezken, LNR'nin hastaliksız ve genel sağkalım için anlamlı prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 12 ve altında lenf nodu çıkarılan 59 hastada da LNR anlamlı prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (38). Çalışmamızda LNR, lenf nodu evresi ile birlikte sağkalımla ilişkili en anlamlı faktör ($R=0,44$; $p<0,0001$) olarak tespit edilmiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda, kolorektal kanserli hastalarda, LNR, lenf nodu evresine alternatif olabilecek düzeyde sağkalımla anlamlı ilişki göstermiştir.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın yapıldığı tarihte hastanemiz bünyesinde etik kurul henüz oluşturulmadığından etik kurul onayı alınmadı.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
No conflict of interest was declared by the authors.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları / Author Contributions

Fikir / Concept - A.S.İ., F.N.K.; Tasarım / Design - D.G., N.Y.; Denetim / Supervision - D.G., O.Z.Ö.; Kaynaklar / Funding - O.Z.Ö., N.Y.; Malzemeler / Materials - M.Ş., M.L.G.; Veri toplanması ve/veya işleme / Data Collection and/or Processing - A.S.İ., F.N.K.; Analiz ve/veya yorum / Analysis and/or Interpretation - A.S.İ., F.N.K.; Literatür taraması / Literature Review - M.Ş., M.L.G.; Yazıyı yazan / Writer - A.S.İ., F.N.K.; Eleştirel inceleme / Critical Review - F.N.K., D.G., A.S.İ.

KAYNAKLAR

- Sayek İ. Kolon-Rektum Kanseri. Sayek İ (Editörler). Temel Cerrahi 3. Ed., Ankara: Güneş Kitapevi; 2004.p.1243-50.
- Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S(Eds.). Neoplasms of the Colon, Rectum and Anus. 2nd Ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2006.p.52-3.
- Sağlık Bakanlığı Kanserele Savaş Dairesi Başkanlığı verileri (www.kanser.gov.tr)
- Chang GJ, Feig BW, Cancer of the Colon, Rectum, and Anus In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM (Eds.) The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook 4th Ed. Houston, Texas; Lippincott Williams&Wilkins; 2006.p.261-320.
- Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The Prognosis of T3N0 Colon Cancer Is Dependent on the Number of Lymph Nodes Examined. Ann Surg Oncol 2003; 10: 65-71. [CrossRef]
- Dukes CE, Bussey HJR. The Spread of Rectal Cancer and its Effect on Prognosis. Br J Cancer 1958; 12: 309-20. [CrossRef]
- Cohen AM, Tremittara S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer 1991; 67: 1859-61. [CrossRef]
- Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph Node Recovery from Colorectal Tumor Specimens:Recommendation for a Minimum Number of Lymph Nodes to be Examined. World J Surg 2002; 26: 384-9. [CrossRef]
- Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, Aliustaoglu M, Macunluoglu B, Dane F, et al. What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery? Tumori 2005; 91: 168-72.
- American National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Rectal Cancer GuidelinesVersion4.2011 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
- Kwon SJ, Kim GS. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carinoma of stomach. Br J Surg 1996; 83: 1600-3. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Getrler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph Node ratio: a single center analysis of 3026 patients over a 25-year time period. Ann Surg 2008; 248: 968-78. [CrossRef]
- 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: 272-9. [CrossRef]
- Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 433-41. [CrossRef]
- Vather R, Samsour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study. Ann Surg Oncol 2009; 16: 585-93. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Tsikitis VL, Larson DL, Wolff BG, Kennedy G, Diehl N, Qin R, et al. Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. J Am Coll Surg 2009; 208: 42-7. [CrossRef]
- Wang J, Kulaylat M, Rockette H, Hassett J, Rajput A, Dunn KB, et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? Ann Surg 2009; 249: 559-63. [CrossRef]
- Moore J, Hyman N, Callas P, Littenberg B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. Surgery 2010; 147: 358-65. [CrossRef]
- Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. JAMA 2007; 298: 2149-54. [CrossRef]
- 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: 219-25. [CrossRef]
- Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNeven MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. J Am Coll Surg 2002; 195: 33-40. [CrossRef]
- Radespiel-Tröger M, Hohenberger W, Reingruber B. Improved prediction of recurrence after curative resection of colon carcinoma using tree-based risk stratification. Cancer 2004; 100: 958-67. [CrossRef]
- Kelli M, Rothenberg B, Rothenberg DA. Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicaudi FC (Ed.). Schwartz's Principles of Surgery 8th Ed. Houston: McGraw-Hill Companies; 2005.p.1057-119.
- Baykan A., Zorluoğlu A., Geçim E., Terzi C(Eds). Kolon ve Rektum Kanseri 1th Ed. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği: 2010.

28. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5131-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 503-7. [\[CrossRef\]](#)
30. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* 2011; 117: 1415-21. [\[CrossRef\]](#)
31. Wexner SD, Jorge JMN. Anatomy and Embryology of the Anus, Rectum, and Colon. In: Corman ML(Ed.). *Colon and Rectal Surgery*, 5 th Ed. NewYork: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.1-30.
32. Noura S, Ohue M, Kano S, Shingai T, Yamada T, Miyashiro I, et al. Impact of lymph node ratio in node positive colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2010; 2: 7-7.
33. Hsu WH, Hsu PK, Hsieh CC, Huang CS, Wu YC. The metastatic lymph node number and ratio are independent prognostic factors in esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1913-20. [\[CrossRef\]](#)
34. Berger AC, Watson JC, Ross EA, Hoffman JP. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004; 70: 235-40.
35. 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. [\[CrossRef\]](#)
36. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002; 167: 1295-8. [\[CrossRef\]](#)
37. 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. [\[CrossRef\]](#)
38. Peschaud F, Benoist S, Julie C, Beauchet A, Pena C, Rougier P, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 2008; 248: 1067-73. [\[CrossRef\]](#)