



The Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Patients with Node-Positive Colorectal Cancer

Nod-Pozitif Kolorektal Kanser Hastalarında Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi

Nüvit Duraker¹, Zeynep Civelek Çaynak², Semih Hot¹

¹Okmeydanı Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

²Bayındır Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Aim: Lymph node metastasis is one of the most important prognostic factors in colorectal cancer. We investigated the prognostic value of lymph node ratio (LNR); (the ratio of the number of metastatic lymph nodes to the number of removed lymph nodes) in node-positive colorectal cancer patients.

Method: We assessed 321 node-positive colorectal cancer patients. To determine the LNR threshold value that will separate patients in two prognostic groups with significantly different cancer-specific survival (CSS) rates, survival analyses were conducted with LNR threshold values between 0.05 and 0.95, at increments of 0.05.

Results: In the whole series, the most significant LNR threshold value separating patients in low-risk (213 patients) and high-risk (108 patients) groups in terms of CSS was 0.40 ($p<0.001$) and LNR grouping had independent prognostic significance in multivariate Cox analysis ($p<0.001$). CSS of patients with tumor-node-metastasis (TNM) N1 and N2 disease was significantly different ($p<0.001$) and TNM nodal classification had independent prognostic significance in Cox analysis ($p<0.001$). When LNR and TNM nodal groupings were included together in the Cox analysis, LNR grouping maintained its independent prognostic significance ($p<0.001$), while TNM nodal grouping lost its prognostic significance ($p=0.095$).

Conclusion: LNR is a stronger prognostic parameter than TNM nodal grouping in separating node-positive colorectal cancer patients into prognostic groups.

Keywords: Colorectal carcinoma, prognosis, lymph node metastasis, lymph node ratio, tumor-node-metastasis classification

ÖZ

Amaç: Kolorektal kanserli hastalarda lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir. Biz nod-pozitif kolorektal kanserli hastalarda lenf nodu oranının (LNO); (metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı) prognostik değerini araştırdık.

Yöntem: Biz 321 nod-pozitif kolorektal kanserli hastayı değerlendirdik. Hastaları anlamlı derecede farklı kansere özgü sağkalım (KÖS) oranlarına göre iki prognostik gruba ayıracak LNO eşik değerini belirlemek için, sağkalım analizleri LNO eşik değeri 0,05 arttırılarak 0,05 ve 0,95 arasında yapıldı.

Bulgular: Tüm serilerde, hastaları KÖS açısından düşük risk (213 hasta) ve yüksek risk (108 hasta) gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,40 ($p<0,001$) idi ve çok değişkenli Cox analizlerinde LNO gruplama bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$). Tümör-nod-metastaz (TNM) N1 ve N2 hastalığı olan hastaların KÖS'isi anlamlı derecede farklıydı ($p<0,001$) ve Cox analizinde TNM nodal sınıflandırma bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$). LNO ve TNM nodal gruplama Cox analizinde birlikte alındığında, LNO gruplama bağımsız prognostik önemini korurken ($p<0,001$), TNM nodal gruplama prognostik önemini kaybetmekteydi ($p=0,095$).

Sonuç: Nod-pozitif kolorektal kanserli hastaları prognostik gruplara ayırmada LNO TNM nodal gruplamadan daha güçlü bir prognostik parametredir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal karsinoma, prognoz, lenf nodu metastazı, lenf nodu oranı, tümör-nod-metastaz sınıflama



Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Semih Hot MD

Okmeydanı Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 221 77 77 E-mail: semihhot@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9623-356X

Received/Geliş Tarihi: 18.06.2017 Accepted/Kabul Tarihi: 11.08.2017

Introduction

Lymph node metastasis is one of the most important prognostic factors for colorectal cancer patients with no distant metastasis who have undergone curative resection. According to the American Joint Cancer Commission/Union for International Cancer Control tumor-node-metastasis (TNM) classification, nodal disease is divided into two prognostic risk groups depending on the number of metastatic regional lymph nodes: N1 indicates 1-3 metastatic lymph nodes and N2 indicates 4 or more metastatic lymph nodes.¹ Various studies have shown that the number of metastatic lymph nodes increases with the number of lymph nodes removed.^{2,3,4,5,6} The number of lymph nodes removed is associated with the width of the surgical dissection, the extent of pathological examination, and the characteristics of the tumor and patient.^{3,4,5,7,8,9,10,11,12,13} The minimum number of excised lymph nodes required to stage nodal disease is specified as 7-14 in the 6th edition of the TNM classification and as 10-14 in the 7th edition; however, the number of lymph nodes recommended for removal is not taken into account when determining node-negative disease or in grouping based on the number of metastatic lymph nodes, and classification can be done even when fewer lymph nodes are removed.^{1,14,15} Several studies accept the minimum lymph nodes harvest as 12.^{8,9,12,16,17,18,19,20} Lymph node ratio (LNR), (the ratio of metastatic lymph nodes to total lymph nodes removed) is a parameter that does not take into account the minimum number of lymph nodes that need to be removed, and numerous studies using a wide range of threshold values have reported its prognostic significance in colon and rectum cancers.

In the present study, we investigated the prognostic value of LNR in node-positive (stage III) colorectal cancer patients and whether it could contribute to the TNM classification.

Materials and Methods

Patients

Stage III colorectal cancer patients who were operated between January 1993 and December 2004 in our surgery unit, had no history of other malignancies, and underwent curative resection were evaluated. Nineteen patients who received neoadjuvant therapy, 10 patients with synchronous colorectal cancer, 11 patients with familial adenomatous polyposis, and 19 patients who died of complications in the early post-operative period were not included in the study. A total of 321 patients met the inclusion criteria for this study. Histological stage was grouped as low-grade (well or moderately differentiated) and high-grade (poorly differentiated, undifferentiated, mucinous, signet ring cell). All patients who received chemotherapy were given a 5-fluorouracil based regimen; chemotherapy was not

administered to 35 patients whose general condition was poor or who rejected medical treatment. The clinicopathological data of all patients were collected prospectively.

Survival data of the patients were obtained from the oncology unit of our hospital or via phone calls to the patients or their relatives. The end point of the study was patient death. Cancer-specific survival (CSS) was defined as the time interval between surgery and mortality due to disease recurrence.^{15,21} For 6 patients who developed a second malignancy, the date on which the second malignancy was diagnosed was accepted as the final follow-up date. For the 40 patients who died of causes unrelated to cancer, date of death was accepted as the final follow-up date.

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all patients prior to participation.

Statistical Analysis

In order to determine the LNR threshold value that would divide patients into two prognostic groups based on significantly different CSS rates, survival analyses were made with LNR values between 0.05 and 0.95 at increments of 0.05. Analyses were performed on the entire series and subgroups including patients with <12 lymph nodes removed, ≥ 12 lymph nodes removed, TNM N1 disease, and TNM N2 disease.

CSS curves of the patient groups were calculated and rendered using the Kaplan-Meier method, and compared with the log-rank test. The relative significance of prognostic features was investigated using the Cox proportional hazards model. All comparisons were two-tailed. P values less than 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA).

Results

The clinicopathological characteristics and treatment specifications of the patients are shown in Table 1. One hundred fifty-one patients (47.1%) had fewer than 12 lymph nodes removed and 170 patients (52.9%) had 12 or more lymph nodes removed. TNM node class was stage N1 in 191 patients and N2 in 130 patients. One hundred ninety patients died of colorectal cancer by the end of the study in June 2013. The average follow-up time for surviving patients was 120.1 months.

Among the entire patient population, the most significant LNR threshold value that divided patients into low-risk (213 patients) and high-risk (108 patients) groups based on CSS was 0.40 (log-rank $\chi^2=66.216$, $p<0.001$) (Figure 1), and LNR grouping had independent prognostic significance in multivariate Cox analyses ($p<0.001$) (Table 2). CSS was

Table 1. Clinicopathological and treatment features of the patients

Feature	n	%
Gender		
Female	157	48.9
Male	164	51.1
Age, years		
Mean	58.1	
Median	60.0	
Range	19.0-87.0	
Age, years		
<65	211	65.7
≥65	110	34.3
Tumor site		
Colon	172	53.6
Rectum	149	46.4
Tumor size, cm		
≤5	102	31.8
>5	219	68.2
Histological grade		
Low grade	252	78.5
High grade	69	21.5
T stage		
T1-T2	35	10.9
T3-T4	286	89.1
No. of LN [†] removed		
Mean	12.9	
Median	12	
Range	1-43	
Number of LN removed		
<12	151	47.0
≥12	170	53.0
Number of metastatic LN		
Mean	4.1	
Median	3	
Range	1-24	
N stage		
N1	191	59.5
N2	130	40.5
LNR [‡]		
Mean	35.9	
Median	27.2	
Range	2.3-100	
LNR		
≤0.40	213	66.4
>0.40	108	33.6

Table 1. Contined

Feature	n	%
Surgery		
Elective	271	84.4
Urgent	50	15.6
Iatrogenic tumor perforation		
No	296	92.2
Yes	25	7.8
Adjuvant chemotherapy		
Yes	286	89.1
No	35	10.9

[†]LN: Lymph node, [‡]LNR: Lymph node ratio

Table 2. Cox proportional hazards model analysis of the clinicopathological and treatment features, and lymph node ratio[†]

Feature	Relative risk	95% CI [‡]	p
Gender			
Female	1.00		
Male	0.79	0.59-1.07	0.140
Age, years			
<65	1.00		
≥65	1.54	1.10-2.15	0.010
Tumor site			
Colon	1.00		
Rectum	1.27	0.92-1.75	0.139
Tumor size, cm			
≤5	1.00		
>5	0.86	0.62-1.21	0.412
Histological grade			
Low grade	1.00		
High grade	1.55	1.09-2.20	0.014
T stage			
T1-T2	1.00		
T3-T4	2.95	1.51-5.77	0.001
Number of LN [§] removed			
<12	1.00		
≥12	1.05	0.77-1.43	0.731
LNR			
≤0.40	1.00		
>0.40	2.91	2.14-3.97	<0.001
Surgery			
Elective	1.00		
Urgent	1.18	0.75-1.87	0.467
Iatrogenic tumor perforation			
No	1.00		
Yes	1.85	1.12-3.07	0.016
Adjuvant chemotherapy			
Yes	1.00		
No	0.95	0.54-1.68	0.868

[†]LNR: Lymph node ratio, [‡]CI: Confidence interval, [§]LN: Lymph node

significantly different in patients with TNM N1 and N2 disease (log-rank $\chi^2=29.854$, $p<0.001$) (Figure 2) and TNM node status had independent prognostic significance in the Cox analysis ($p<0.001$) (Table 3). When the LNR and TNM node grouping were combined in the Cox analysis, LNR maintained its independent prognostic significance ($p<0.001$), while TNM node grouping lost its prognostic significance ($p=0.095$) (Table 4).

In the patient group with <12 nodes removed, the most significant LNR threshold value discriminating low-risk (96 patients) and high-risk (55 patients) groups based on CSS was 0.40 (log-rank $\chi^2=42.911$, $p<0.001$) (Figure 3). Including both LNR and TNM node class in the Cox analysis revealed that LNR maintained its independent prognostic significance ($p<0.001$), while TNM node class, which had prognostic significance in the univariate analysis, lost its prognostic significance ($p=0.209$). Among patients with ≥ 12 lymph nodes removed, the most significant LNR threshold value that divided patients into low-risk (117 patients) and high-risk (53 patients) groups was also 0.40 (log-rank $\chi^2=24.816$, $p<0.001$) (Figure 4). When the LNR and TNM node class were both included in the Cox analysis, LNR grouping maintained its independent prognostic significance (relative risk=2.10, 95% confidence interval=1.23-3.57, $p=0.006$), while TNM node class, which had prognostic significance in the univariate analysis (log-rank $\chi^2=14.014$, $p=0.001$) lost its prognostic significance (relative risk=1.48, 95% confidence interval=0.84-2.61, $p=0.175$).

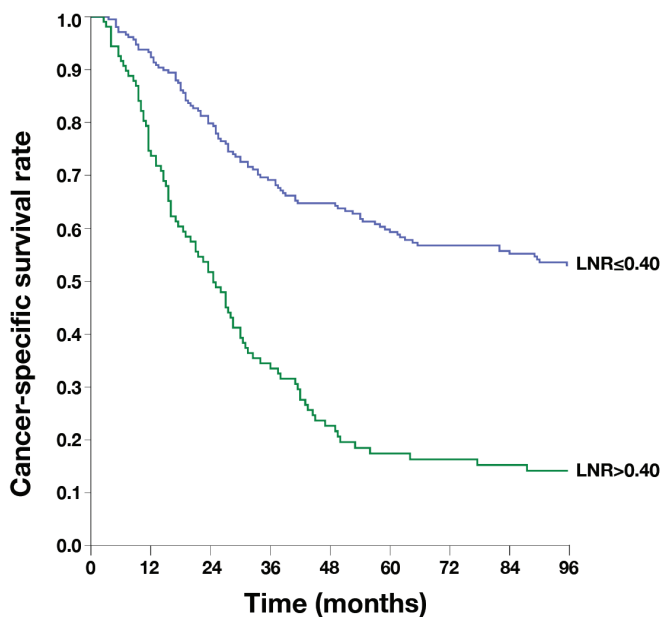


Figure 1. Cancer-specific survival rates of the patients according to lymph node ratio (LNR) in the whole series (log-rank $\chi^2=66.216$, $p<0.001$); LNR ≤ 0.40 (low-risk, 213 patients) vs. LNR > 0.40 (high-risk, 108 patients)

LNR: Lymph node ratio

In both the N1 and N2 patient groups, the most significant LNR threshold value separating low-risk (167 and 46 patients, respectively) and high-risk patients (24 and 84 patients, respectively) groups was 0.40 (log-rank $\chi^2=14.357$ and log-rank $\chi^2=17.530$ respectively, $p<0.001$).

In the group of patients with LNR ≤ 0.40 , there was no significant difference ($p=0.330$) between the CSS rates of

Table 3. Cox proportional hazards model analysis of the clinicopathological and treatment features, and tumor-node-metastasis N stage

Feature	Relative risk	95% CI [†]	p
Gender			
Female	1.00	0.71-1.29	0.817
Male	0.96		
Age, years			
<65	1.00	1.06-2.06	0.019
≥ 65	1.48		
Tumor site			
Colon	1.00	1.03-1.93	0.030
Rectum	1.41		
Tumor size, cm			
≤ 5	1.00	0.55-1.08	0.141
> 5	0.77		
Histological grade			
Low grade	1.00	1.13-2.28	0.007
High grade	1.61		
T stage			
T1-T2	1.00	1.50-5.68	0.002
T3-T4	2.92		
Number of LN [‡] removed			
<12	1.00	0.54-1.04	0.085
≥ 12	0.75		
N stage			
N1	1.00	1.67-3.20	<0.001
N2	2.31		
Surgery			
Elective	1.00	0.78-1.89	0.380
Urgent	1.22		
Iatrogenic tumor perforation			
No	1.00	1.22-3.31	0.006
Yes	2.01		
Adjuvant chemotherapy			
Yes	1.00	0.54-1.63	0.826
No	0.94		

[†]CI: Confidence interval, [‡]LN: Lymph node

patients with N1 (167 patients) and N2 (46 patients) disease. There was also no significant difference in CSS between N1 (24 patients) and N2 (84 patients) patients with LNR >0.40 ($p=0.132$).

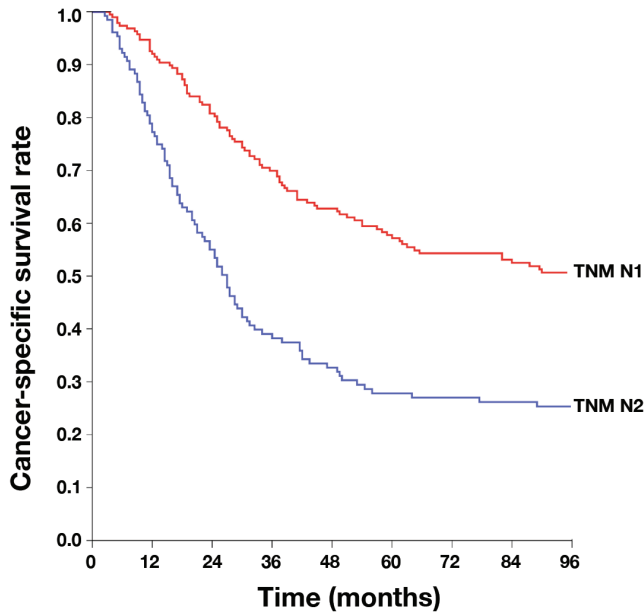


Figure 2. Cancer-specific survival rates of the patients according to tumor-node-metastasis nodal disease in the whole series (log-rank $\chi^2=29.854$, $p<0.001$); N1 disease (191 patients) vs. N2 disease (130 patients)

TNM: Tumor-node-metastasis

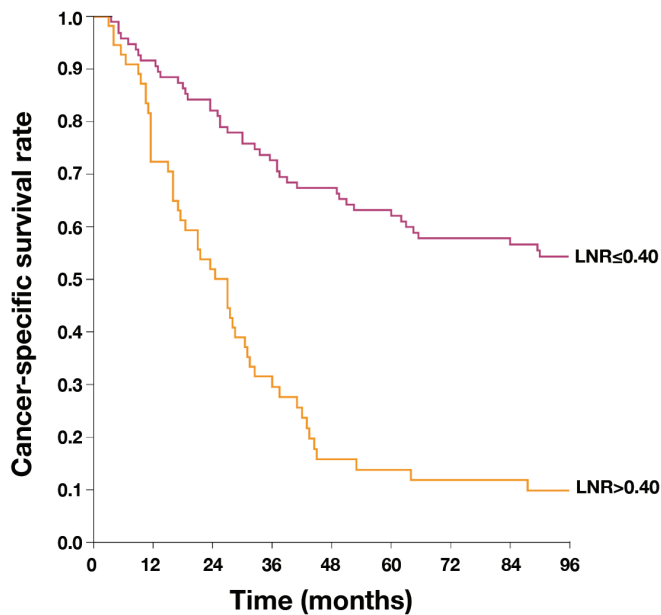


Figure 3. Cancer-specific survival rates of the patients according to lymph node ratio (LNR) in the patient group with the number of lymph nodes removed <12 (log-rank $\chi^2=42.911$, $p<0.001$); LNR ≤0.40 (low-risk, 96 patients) vs. LNR >0.40 (high-risk, 55 patients)

LNR: Lymph node ratio

Discussion

The first study to investigate the prognostic significance of LNR in colon cancer was published in 2005. In that study, multivariate Cox analysis including both LNR and TNM node class in patients with ≥ 10 lymph nodes removed showed that TNM node class had no prognostic significance, while LNR was found to be the most significant prognostic factor.²² In a review of 16 studies, it was noted that LNR was superior to positive node number in the prognostic classification in stage III colon and rectal cancer patients who were not receiving neoadjuvant therapy.²³ LNR was also found to be a stronger prognostic factor than TNM node class in three population-based studies including large numbers of colon and colorectal cancer patients. In another population-based study involving colon cancer patients, LNR and TNM node class were each found to be independent prognostic factors.^{24,25,26,27}

In our series consisting of node-positive (stage III) colorectal cancer patients not receiving neoadjuvant therapy, an LNR of 0.40 had the highest discriminatory power between CSS prognostic groups in analyses of the entire series as well as subgroups of patients with <12 and ≥ 12 lymph nodes removed. In all three of these patient groups, TNM node class had prognostic significance in univariate analysis, but when the LNR and node class were both included in the Cox analysis, LNR continued to be a significant prognostic indicator while node class lost its prognostic significance. An LNR of 0.40 also divided patients into two prognostic

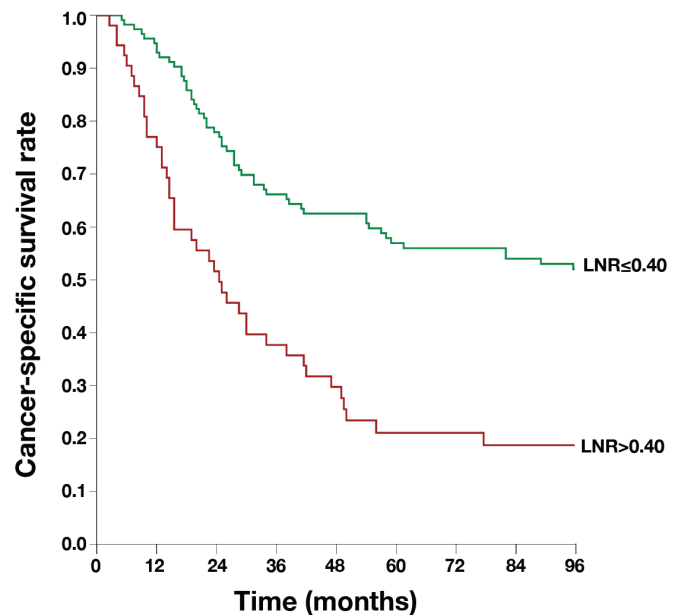


Figure 4. Cancer-specific survival rates of the patients according to lymph node ratio (LNR) in the patient group with the number of lymph nodes removed ≥ 12 (log-rank $\chi^2=24.816$, $p<0.001$); LNR ≤0.40 (low-risk, 117 patients) vs. LNR >0.40 (high-risk, 53 patients)

LNR: Lymph node ratio

groups with significantly different CSS rates in both the TNM N1 and N2 patient groups. On the other hand, there was no significant difference between the prognoses of N1 and N2 patients in both the group of patients with LNR ≤ 0.40 and those with LNR >0.40 . These findings indicate

Table 4. Cox proportional hazards model analysis of the clinicopathological and treatment features, tumor-node-metastasis N stage and lymph node ratio[†]

Feature	Relative risk	95% CI [‡]	p
Gender			
Female	1.00		
Male	0.83	0.61-1.13	0.240
Age, years			
<65	1.00		
≥ 65	1.54	1.10-2.15	0.011
Tumor site			
Colon	1.00		
Rectum	1.29	0.93-1.77	0.116
Tumor size, cm			
≤ 5	1.00		
>5	0.82	0.59-1.16	0.274
Histological grade			
Low grade	1.00		
High grade	1.52	1.07-2.15	0.018
T stage			
T1-T2	1.00		
T3-T4	2.87	1.47-5.61	0.002
Number of LN [§] removed			
<12	1.00		
≥ 12	0.94	0.67-1.31	0.720
N stage			
N1	1.00		
N2	1.40	0.94-2.07	0.095
LNR			
≤ 0.40	1.00		
>0.40	2.43	1.67-3.53	<0.001
Surgery			
Elective	1.00		
Urgent	1.17	0.74-1.85	0.482
Iatrogenic tumor perforation			
No	1.00		
Yes	1.83	1.10-3.03	0.018
Adjuvant chemotherapy			
Yes	1.00		
No	1.01	0.57-1.77	0.982

[†]LNR: Lymph node ratio, [‡]CI: Confidence interval, [§]LN: Lymph node

that the LNR is a stronger prognostic parameter than TNM node class in colorectal cancer.

To date, studies have reported varying LNR categories to divide node-positive colon and rectal cancer patients into prognostic groups. LNR categories have been used to separate patients into five, three, or two prognostic groups.^{6,12,16,18,19,20,21,22,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} All of these studies determined that LNR has independent prognostic significance.

Studies which separated patients into 2 prognostic groups, as in our study, used LNR threshold values of 0.16, 0.17, 0.18, 0.20, 0.25, 0.30, and 0.60.^{6,20,37,38,39,40,41,42}

Some studies have evaluated the prognostic significance of LNR within patient subgroups created based on number of lymph nodes removed. LNR was shown to have prognostic significance in groups with <10 and ≥ 10 nodes removed and with <12 and ≥ 12 nodes removed.^{12,16,18,19,20,24} Different authors have reported that LNR had no prognostic significance below but did show prognostic value above lymph node harvest thresholds of 10, 12, and 13.^{22,36,42}

In some studies, the LNR has distinguished patients with TNM N1 and N2 disease into groups with significantly different prognoses.^{19,24,33,37,38} Another study showed that the LNR separated N2 patients into prognostic groups with significantly different survival rates, but could not do the same for N1 patients.²² Some studies reported no difference in survival rates between patients with N1 and N2 disease in patient subgroups created according to LNR.^{19,33}

As in our study, numerous authors have reported that in multivariate Cox analysis including LNR and TNM node class, only LNR maintained its independent prognostic significance.^{6,12,19,30,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} In one study, node class also maintained its independent prognostic significance in the Cox analysis, but LNR was found to be a stronger prognostic factor.²⁹

LNR is superior to TNM node class in separating node-positive colorectal cancer patients into prognostic groups, and may be useful in planning adjuvant therapy. However, there is a need for prospective clinical studies including sufficient numbers of patients to determine whether LNR can be used in place of or in combination with TNM node class, as well as to determine a standard LNR threshold value instead of the wide range of LNR threshold values that have been used previously.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics Committee approval was not obtained because there was no ethics committee at that time. This study was conducted in accordance with the principles of the “Declaration of Helsinki”.

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.D., Concept: N.D., Design: N.D., Data Collection or Processing: Z.C.Ç., S.H., Analysis or Interpretation: N.D., Literature Search: Z.C.Ç., S.H., Writing: N.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York; Springer-Verlag. 2010.
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
- Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. *Dis Colon Rectum* 2009;52:260-267.
- Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Kajiwara Y, Ichikura T, Yamamoto J. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in colon cancer surgery: clinical application beyond simple measurement. *Ann Surg* 2010;251:872-881.
- Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, Muto S, Koyama Y. Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:29-35.
- Lu YJ, Lin PC, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Lan YT, Lin TC, Liang WY, Chen WS, Lin JK, Chang SC. The impact of the lymph node ratio is greater than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer patients. *World J Surg* 2013;37:1927-1933.
- Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, van de Velde CJ, Nagtegaal ID; Pathology Review Committee and the Co-operative Clinical Investigators. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors- the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and pathologist. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1547-1553.
- Dillman RO, Aaron K, Heinemann FS, McClure SE. Identification of 12 or more lymph nodes in resected colon cancer specimens as an indicator of quality performance. *Cancer* 2009;115:1840-1848.
- Chou JF, Row D, Gonen M, Liu YH, Schrag D, Weiser MR. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2010;116:2560-2570.
- Elferink MA, Siesling S, Visser O, Rutten HJ, van Krieken JH, Tollenaar RA, Lemmens VE. Large variation between hospitals and pathology laboratories in lymph node evaluation in colon cancer and its impact on survival, a nationwide population-based study in the Netherlands. *Ann Oncol* 2011;22:110-117.
- Nash GM, Row D, Weiss A, Shia J, Guillem JG, Paty PB, Gonen M, Weiser MR, Temple LK, Fitzmaurice G, Wong WD. A predictive model for lymph node yield in colon cancer resection specimens. *Ann Surg* 2011;253:318-322.
- Wong KP, Poon JT, Fan JK, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:1116-1122.
- Duraker N, Bati B, Çaynak ZC, Demir D. Lymph node ratio may be supplementary to TNM nodal classification in node-positive breast carcinoma based on the results of 2,151 patients. *World J Surg* 2013;37:1241-1248.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. New York; Springer-Verlag. 2002.
- Duraker N, Civelek Çaynak Z, Hot S. The prognostic value of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative colorectal cancer. *Int J Surg* 2014;12:1324-1327.
- Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert JR. 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;248:968-978.
- Chen HH, Chakravarty KD, Wang JY, Changchien CR, Reiping T. Pathological examination of 12 regional lymph nodes and long-term survival in stages I-III colon cancer patients: an analysis of 2,056 consecutive patients in two branches of same institution. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1333-1341.
- Qiu HB, Zhang LY, Li YF, Zhou ZW, Keshari RP, Xu RH. Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1568-1574.
- Tong LL, Gao P, Wang ZN, Song YX, Xu YY, Sun Z, Xing CZ, Wang X, Xu HM. Can lymph node ratio take the place of pN categories in the UICC/ AJCC TNM classification system for colorectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2011;18:2453-2460.
- Wang LP, Wang HY, Cao R, Zhu C, Wu XZ. Proposal of a new classification for stage III colorectal cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *World J Surg* 2013;37:1094-1102.
- Duraker N, Çaynak ZC, Trabulus DC. Free/Total Serum Prostate-Specific Antigen Ratio in Women with Colorectal Cancer Has Prognostic Significance. *J Gastrointest Cancer* 2017;48:8-12.
- Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712.
- 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;17:2847-2855.
- Wang J, Hasset JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1600-1608.
- Lykke J, Roikjær O, Jess P; Danish Colorectal Cancer Group. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2012;15:559-565.
- Rosenberg R, Engel J, Bruns C, Heitland W, Hermes N, Jauch KW, Kopp R, Pütterich E, Ruppert R, Schuster T, Friess H, Hölzel D. The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients. *Ann Surg* 2010;251:1070-1078.
- Chen SL, Steele SR, Eberhardt J, Zhu K, Bilchik A, Stojadinovic A. Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg* 2011;253:82-87.
- Thomas M, Biswas S, Mohamed F, Chandrakumaran K, Jha M, Wilson R. Dukes C colorectal cancer: is the metastatic lymph node ratio important? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:309-317.
- Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:771-775.
- Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, Balsitis M, Diamant RH. Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:1530-1533.
- Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Saito Y, Watanabe M, Morita T, Hida J, Ueno M, Ono M, Yasuno M, Sugihara K; Study Group for Rectal Cancer Surgery of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. 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;26:891-896.

32. Sjo OH, Merok MA, Svinland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:307-315.
33. Lee HY, Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Kwon HC, Roh MS, Kim C. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1712-1717.
34. Peng J, Xu Y, Guang Z, Zhu J, Wang M, Cai G, Sheng W, Cai S. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3118-3123.
35. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol* 2009;100:240-243.
36. Chin CC, Wang JY, Yeh CY, Kuo YH, Huang WS, Yeh CH. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1297-1302.
37. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Quintana GO, Benati ML, Perez de Arenaza D, Bonadeo FA. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1244-1250.
38. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F, Castellano P, Pinto M, Zamboli A, Cecere S, De Vita F, Pignatelli C, Lieto E. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg* 2009;33:2704-2713.
39. Dekker JW, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1180-1186.
40. Ainsworth PD, Johnson MA. The prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in Dukes stage C colorectal cancer in a district general hospital. *Colorectal Dis* 2010;12:1219-1222.
41. Hong KD, Lee SI, Moon HY. Lymph node ratio as determined by the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system predicts survival in stage III colon cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:406-410.
42. Shimomura M, Ikeda S, Takakura Y, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Egi H, Hinoi T, Okajima M, Ohdan H. Adequate lymph node examination is essential to ensure the prognostic value of the lymph node ratio in patients with stage III colorectal cancer. *Surg Today* 2011;41:1370-1379.

Nod Pozitif Kolorektal Kanser Hastalarında Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi

The Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Patients with Node-Positive Colorectal Cancer

Nüvit Duraker¹, Zeynep Civelek Çaynak², Semih Hot¹

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bayındır Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kolorektal kanserli hastalarda lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir. Biz nod-pozitif kolorektal kanserli hastalarda lenf nodu oranının (LNO); (metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı) prognostik değerini araştırdık.

Yöntem: Biz 321 nod-pozitif kolorektal kanserli hastayı değerlendirdik. Hastaları anlamlı derecede farklı kansere özgü sağkalım (KÖS) oranlarına göre iki prognostik gruba ayıracak LNO eşik değerini belirlemek için, sağkalım analizleri LNO eşik değeri 0,05 artırılarak 0,05 ve 0,95 arasında yapıldı.

Bulgular: Tüm serilerde, hastaları KÖS açısından düşük risk (213 hasta) ve yüksek risk (108 hasta) gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,40 ($p<0,001$) idi ve çok değişkenli Cox analizlerinde LNO gruplama bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$). Tümör-nod-metastaz (TNM) N1 ve N2 hastalığı olan hastaların KÖS'si anlamlı derecede farklıydı ($p<0,001$) ve Cox analizinde TNM nodal sınıflandırma bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$). LNO ve TNM nodal gruplama Cox analizinde birlikte alındığında, LNO gruplama bağımsız prognostik önemini korurken ($p<0,001$), TNM nodal gruplama prognostik önemini kaybetmekteydi ($p=0,095$).

Sonuç: Nod-pozitif kolorektal kanserli hastaları prognostik gruplara ayırmada LNO TNM nodal gruplamadan daha güçlü bir prognostik parametredir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal karsinoma, prognoz, lenf nodu metastazı, lenf nodu oranı, tümör-nod-metastaz sınıflama

ABSTRACT

Aim: Lymph node metastasis is one of the most important prognostic factors in colorectal cancer. We investigated the prognostic value of lymph node ratio (LNR); (the ratio of the number of metastatic lymph nodes to the number of removed lymph nodes) in node-positive colorectal cancer patients.

Method: We assessed 321 node-positive colorectal cancer patients. To determine the LNR threshold value that will separate patients in two prognostic groups with significantly different cancer-specific survival (CSS) rates, survival analyses were conducted with LNR threshold values between 0.05 and 0.95, at increments of 0.05.

Results: In the whole series, the most significant LNR threshold value separating patients in low-risk (213 patients) and high-risk (108 patients) groups in terms of CSS was 0.40 ($p<0,001$) and LNR grouping had independent prognostic significance in multivariate Cox analysis ($p<0,001$). CSS of patients with tumor-node-metastasis (TNM) N1 and N2 disease was significantly different ($p<0,001$) and TNM nodal classification had independent prognostic significance in Cox analysis ($p<0,001$). When LNR and TNM nodal groupings were included together in the Cox analysis, LNR grouping maintained its independent prognostic significance ($p<0,001$), while TNM nodal grouping lost its prognostic significance ($p=0,095$).

Conclusion: LNR is a stronger prognostic parameter than TNM nodal grouping in separating node-positive colorectal cancer patients into prognostic groups.

Keywords: Colorectal carcinoma, prognosis, lymph node metastasis, lymph node ratio, tumor-node-metastasis classification



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Semih Hot

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 221 77 77 E-posta: semihhot@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9623-356X

Geliş Tarihi/Received: 18.06.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 11.08.2017

Giriş

Uzak metastazı olmayan, küratif amaçlı rezeksiyon geçiren kolorektal kanserli hastalarda lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir. Amerika Kanseri Ortak Komisyonu/Uluslararası Kanseri Savaş Birliği tümör-nod-metastaz (TNM) sınıflamasına göre nodal hastalık metastatik bölgesel lenf nodu sayısına bağlı olarak iki prognostik risk grubuna ayrılır: N1, 1-3 metastatik lenf nodu; N2, 4 veya daha fazla metastatik lenf nodu.¹ Çeşitli çalışmalar çıkarılan lenf nodu sayısı arttıkça metastatik lenf nodu sayısının çoğaldığını göstermiştir.^{2,3,4,5,6} Çıkarılan lenf nodlarının sayısı ise cerrahi diseksiyonun genişliği, patolojik incelemenin kapsamlılığı, tümör ve hasta karakteristikleri ile ilişkilidir.^{3,4,5,7,8,9,10,11,12,13} Nodal hastalığı sınıflandırmak için çıkarılması gerekli olan en az lenf nodu sayısı TNM sınıflamasının 6. baskısında 7-14, 7. baskısında 10-14 olarak belirtilmekle birlikte, gerek nod-negatif hastalığın belirlenmesinde gerekse metastatik lenf nodlarının sayısının gruplandırılmasında çıkarılması önerilen lenf nodlarının sayısı dikkate alınmamakta, daha az sayıda lenf nodu çıkarılsa da lenf nodu sınıflandırması yapılabilmektedir.^{1,14,15} Birçok çalışmada ise çıkarılması gerekli en az lenf nodu sayısı 12 olarak kabul edilmektedir.^{8,9,12,16,17,18,19,20} Çıkarılması gerekli olan en az lenf nodu sayısını dikkate almayan bir parametre olan lenf nodu oranının (LNO); (metastatik lenf nodu sayısının çıkarılan lenf nodu sayısına oranı) çok farklı eşik değerleri kullanılarak yapılan birçok çalışmada kolon ve rektum kanserinde prognostik öneme sahip olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada nod-pozitif (evre III) kolorektal kanserli hastalarda LNO'nun prognostik değeri ve TNM sınıflamasına katkı sağlayıp sağlayamayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Ocak 1993 ile Aralık 2004 tarihleri arasında cerrahi kliniğimizde ameliyat edilen, başka herhangi bir malinite öyküsü olmayan, evre III kolorektal kanserli ve küratif amaçlı rezeksiyon yapılan hastalar değerlendirildi. Neoadjuvan tedavi gören 19 hasta, senkron kolorektal kanserli 10 hasta, familial adenomatöz polipozisli 11 hasta, komplikasyonlar nedeniyle erken ameliyat sonrası dönemde ölen 19 hasta çalışmaya alınmadı. Üç yüz yirmi bir hasta bu çalışma için uygun bulundu. Histolojik evre; düşük grad (iyi ve orta derecede farklılaşmış), yüksek grad (kötü farklılaşmış, farklılaşmamış, müsinöz, taşlı yüzük hücreli) olarak iki gruba ayrıldı. Kemoterapi alan tüm hastalarda 5-florourasil bazlı rejim uygulandı; genel durumu kötü olan ve medikal tedaviyi reddeden 35 hastaya kemoterapi verilmedi. Tüm hastaların klinikopatolojik bilgileri prospektif olarak toplandı.

Hastaların sağkalım bilgisi hastanemizin onkoloji birimi kayıtlarından, hastalar veya hasta yakınları ile yapılan telefon görüşmeleri ile elde edildi. Çalışmanın son noktası hasta ölümü oldu. Kanserle özgü sağkalım (KÖS) cerrahi ile hastalık nüksüne bağlı hasta ölümü arasındaki zaman aralığı olarak kabul edildi.^{15,21} İkinci bir malinite gelişen altı hastada ikinci malinitenin teşhis edildiği tarih son takip tarihi olarak kabul edildi. Kanser dışı nedenlerle ölen 40 hastanın ölüm tarihi son takip tarihi olarak kabul edildi.

Bu çalışma, Helsinki Dünya Tıp Birliği Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve katılımdan önce tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hastaları anlamlı derecede farklı KÖS oranlarına göre iki prognostik gruba ayıracak LNO eşik değerini belirlemek için, sağkalım analizleri LNO eşik değeri 0,05 artırılarak 0,05 ve 0,95 arasında yapıldı. Analizler tüm seriye, 12'den az ve 12 ve daha fazla lenf nodu çıkarılmış hasta gruplarına ve TNM N1 ve N2 hastalık gruplarına uygulandı.

Hasta gruplarının KÖS eğrilerinin hesaplanması ve çizilmesi için Kaplan-Meier yöntemi ve sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması için log-rank testi kullanılmıştır. Prognostik özelliklerin göreceli önemi, Cox orantısal risk modeli kullanılarak araştırıldı. Bütün karşılaştırmalar iki taraflıydı. P değerlerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler, SPSS versiyon 17,0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Hastaların klinikopatolojik ve tedavi özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. On ikiden az lenf nodu çıkarılan hasta sayısı 151 (%47,1), 12 ve daha fazla lenf nodu çıkarılan hasta sayısı 170 (%52,9) idi. N1 hastalıklı 191 hasta, N2 hastalıklı 130 hasta vardı. Haziran 2013 tarihinde çalışmanın sonuna kadar, 190 hasta kolorektal kanser nedeniyle öldü. Yaşayan hastalarda ortalama izlem süresi 120,1 aydı.

Tüm serilerde, hastaları KÖS açısından düşük risk (213 hasta) ve yüksek risk (108 hasta) gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,40 (log-rank $\chi^2=66,216$, $p<0,001$) (Şekil 1) idi ve çok değişkenli Cox analizlerinde LNO gruplama bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$) (Tablo 2). TNM N1 ve N2 hastalığı olan hastaların KÖS'si anlamlı derecede farklıydı (log-rank $\chi^2=29,854$, $p<0,001$) (Şekil 2) ve Cox analizinde TNM nodal sınıflandırma bağımsız prognostik öneme sahipti ($p<0,001$) (Tablo 3). LNO ve TNM nodal gruplama Cox analizinde birlikte alındığında, LNO gruplama bağımsız prognostik önemini korurken ($p<0,001$), TNM nodal gruplama prognostik önemini kaybetmekteydi ($p=0,095$) (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik ve tedavi özellikleri

Özellik	n	%
Cinsiyet		
Kadın	157	48,9
Erkek	164	51,1
Yaş, yıl		
Aritmetik orta	58,1	
Orta değer	60,0	
Aralık	19,0-87,0	
Yaş, yıl		
<65	211	65,7
≥65	110	34,3
Tümör yeri		
Kalın barsak	172	53,6
Rektum	149	46,4
Tümör boyutu, cm		
≤5	102	31,8
>5	219	68,2
Histolojik sınıf		
Düşük sınıf	252	78,5
Yüksek sınıf	69	21,5
T kademesi		
T1-T2	35	10,9
T3-T4	286	89,1
Çıkarılan LN [†] sayısı		
Aritmetik orta	12,9	
Orta değer	12	
Aralık	1-43	
Çıkarılan LN sayısı		
<12	151	47,0
≥12	170	53,0
Metastatik LN sayısı		
Aritmetik orta	4,1	
Orta değer	3	
Aralık	1-24	
N kademesi		
N1	191	59,5
N2	130	40,5
LNO [‡]		
Aritmetik orta	35,9	
Orta değer	27,2	
Aralık	2,3-100	
LNO		
≤0,40	213	66,4
>0,40	108	33,6
Ameliyat		
Seçmeli	271	84,4
Acil	50	15,6

Tablo 1. Devamı

Özellik	n	%
İatrojenik tümör perforasyonu		
Hayır	296	92,2
Evet	25	7,8
Destekleyici kemoterapi		
Evet	286	89,1
Hayır	35	10,9

†LN: Lenf nodu, ‡LNO: Lenf nodu oranı

Tablo 2. Klinikopatolojik ve tedavi özelliklerinin Cox oransal tehlike model analizi ve lenf nodu oranı[†]

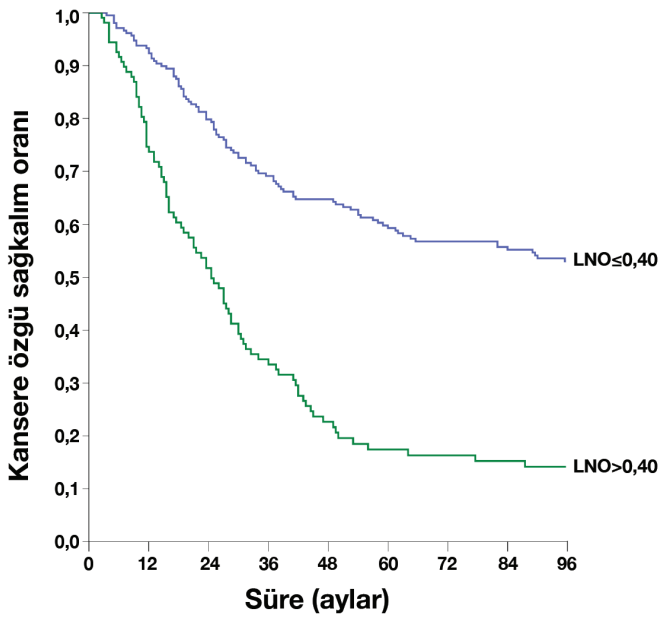
Özellik	Görece risk	%95 GA [‡]	p
Cinsiyet			
Kadın	1,00	0,59-1,07	0,140
Erkek	0,79		
Yaş, yıl			
<65	1,00	1,10-2,15	0,010
≥65	1,54		
Tümör yeri			
Kalın barsak	1,00	0,92-1,75	0,139
Rektum	1,27		
Tümör boyutu, cm			
≤5	1,00	0,62-1,21	0,412
>5	0,86		
Histolojik sınıf			
Düşük sınıf	1,00	1,09-2,20	0,014
Yüksek sınıf	1,55		
T kademesi			
T1-T2	1,00	1,51-5,77	0,001
T3-T4	2,95		
Çıkarılan LN [§] sayısı			
<12	1,00	0,77-1,43	0,731
≥12	1,05		
LNO			
≤0,40	1,00	2,14-3,97	<0,001
>0,40	2,91		
Ameliyat			
Seçmeli	1,00	0,75-1,87	0,467
Acil	1,18		
İatrojenik tümör perforasyonu			
Hayır	1,00	1,12-3,07	0,016
Evet	1,85		
Destekleyici kemoterapi			
Evet	1,00	0,54-1,68	0,868
Hayır	0,95		

†LNO: Lenf nodu oranı, ‡GA: Güven aralığı, §LN: Lenf nodu

Çıkarılan nod sayısı 12'den az olan hasta grubunda, hastaları KÖS açısından düşük risk (96 hasta) ve yüksek risk (55 hasta) gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,40 (log-rank $\chi^2=42,911$, $p<0,001$) (Şekil 3) idi; LNO ve TNM nodal gruplama Cox analizinde birlikte alındığında, LNO gruplama bağımsız prognostik önemini korurken ($p<0,001$), tek değişkenli analizde prognostik öneme sahip olan ($p<0,001$) TNM nodal gruplama prognostik önemini kaybetmekte idi ($p=0,209$). Çıkarılan nod sayısı 12 ve daha fazla olan hasta grubunda da, hastaları düşük risk (117 hasta) ve yüksek risk (53 hasta) gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,40 (log-rank $\chi^2=24,816$, $p<0,001$) (Şekil 4) idi; LNO ve TNM nodal gruplama Cox analizinde birlikte alındığında, LNO gruplama bağımsız prognostik önemini korurken (göreceli risk=2,10, %95 güven aralığı=1,23-3,57, $p=0,006$), tek değişkenli analizde prognostik öneme sahip olan (log-rank $\chi^2=14,014$, $p=0,001$) TNM nodal gruplama prognostik önemini kaybetmekte idi (göreceli risk=1,48, %95 güven aralığı=0,84-2,61, $p=0,175$).

N1 ve N2 hastalıklı hasta gruplarının ikisinde de, hastaları düşük risk (sırasıyla 167 ve 46 hasta) ve yüksek risk (sırasıyla 24 ve 84 hasta) gruplarına ayıran en anlamlı LNO eşik değeri 0,40 (sırasıyla, log-rank $\chi^2=14,357$, ve log-rank $\chi^2=17,530$, $p<0,001$) idi.

LNO $\leq 0,40$ olan hasta grubunda N1 (167 hasta) ve N2 (46 hasta) hastalıklı hastaların KÖS'leri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,330$). LNO $>0,40$ olan hasta grubunda da



Şekil 1. Tüm serilerdeki lenf nodu oranına (LNO) göre hastalardaki kansere özgü sağkalım oranları (log-rank $\chi^2=66,216$, $p<0,001$); LNO $\leq 0,40$ 'a karşı (düşük-risk, 213 hasta) LNO $>0,40$ (yüksek-risk, 108 hasta)

LNO: Lenf nodu oranı

N1 (24 hasta) ve N2 (84 hasta) hastalıklı hastaların KÖS'leri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,132$).

Tartışma

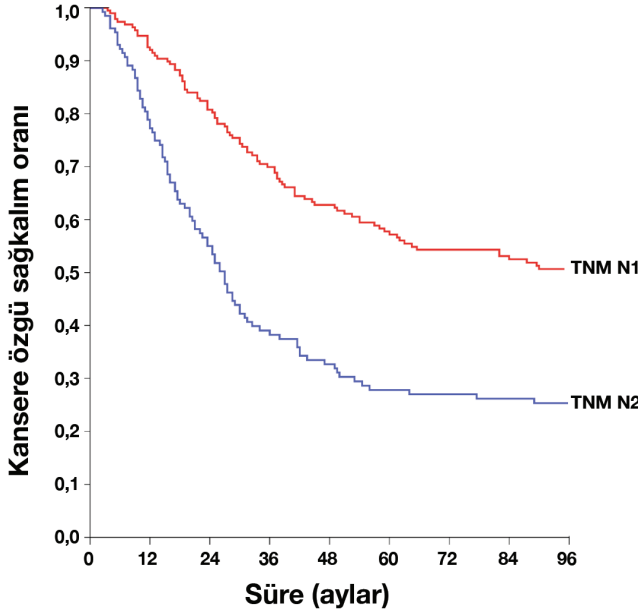
Kolon kanserinde LNO'nun prognostik önemini inceleyen ilk çalışma 2005'te yayınlandı ve 10 ve daha fazla lenf nodu çıkarılmış hasta grubunda, çok değişkenli Cox analizinde birlikte değerlendirildiğinde TNM nodal sınıflamasının prognostik önemi yok iken LNO'nun en önemli prognostik

Tablo 3. Klinikopatolojik ve tedavi özelliklerinin Cox oransal tehlike model analizi ve tümör-nod-metastaz N kademesi

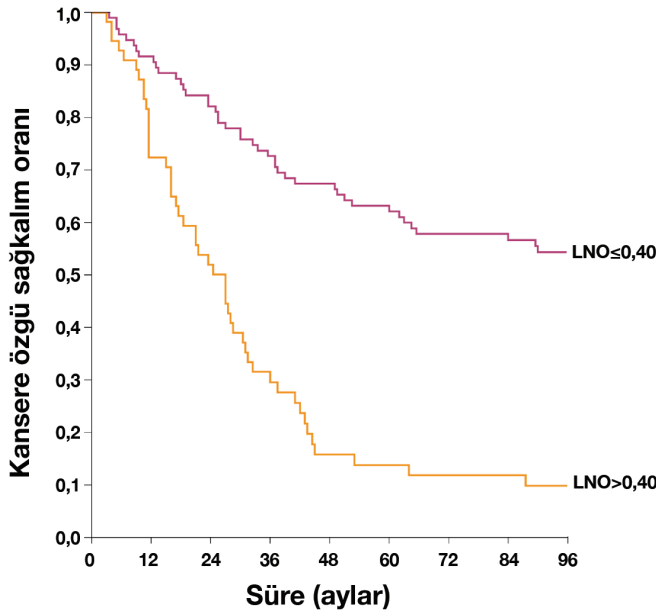
Özellik	Görece risk	%95 GA [†]	p
Cinsiyet			
Kadın	1,00		
Erkek	0,96	0,71-1,29	0,817
Yaş, yıl			
<65	1,00		
≥65	1,48	1,06-2,06	0,019
Tümör bölgesi			
Kalın barsak	1,00		
Rektum	1,41	1,03-1,93	0,030
Tümör boyutu, cm			
≤5	1,00		
>5	0,77	0,55-1,08	0,141
Histolojik sınıf			
Düşük sınıf	1,00		
Yüksek sınıf	1,61	1,13-2,28	0,007
T kademesi			
T1-T2	1,00		
T3-T4	2,92	1,50-5,68	0,002
Çıkarılan LN [‡] sayısı			
<12	1,00		
≥12	0,75	0,54-1,04	0,085
N kademesi			
N1	1,00		
N2	2,31	1,67-3,20	<0,001
Ameliyat			
Seçmeli	1,00		
Acil	1,22	0,78-1,89	0,380
İatrojenik tümör perforasyonu			
Hayır	1,00		
Evet	2,01	1,22-3,31	0,006
Destekleyici kemoterapi			
Evet	1,00		
Hayır	0,94	0,54-1,63	0,826

[†]GA: Güven aralığı, [‡]LN: Lenf nodu

faktör olduğu belirlendi.²² On altı çalışmanın incelendiği bir derleme makalesinde, neoadjuvan tedavi almayan evre III kolon ve rektum kanserli hastalarda LNO'nun pozitif nod sayısı ile karşılaştırıldığında, daha üstün bir prognostik



Şekil 2. Tüm serilerdeki tümör-nod-metastaz nodül hastalığına göre hastalardaki kansere özgü sağkalım oranları (log-rank $\chi^2=29,854$, $p<0,001$); N1 hastalığına karşı (191 hasta) N2 hastalığı (130 hasta)
TNM: Tümör-nod-metastaz

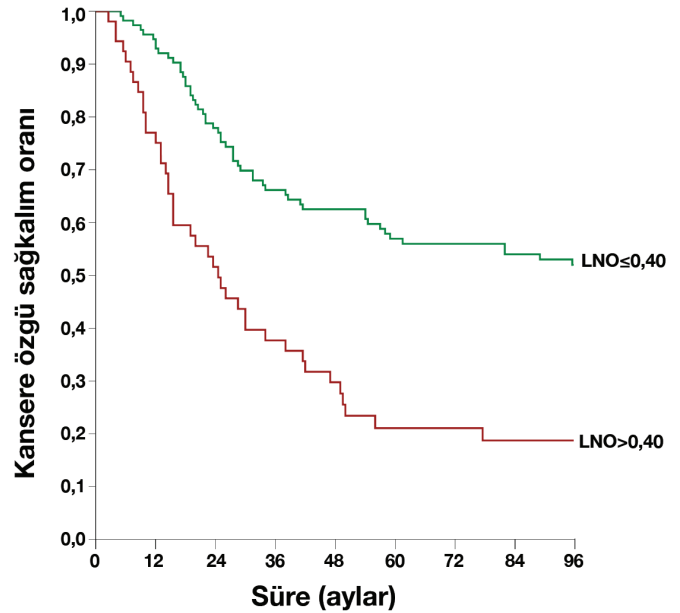


Şekil 3. Çıkarılan lenf düğümü sayısı <12 olan hasta grubunda lenf nodu oranına (LNO) göre hastalardaki kansere özgü sağkalım oranları (log-rank $\chi^2=42,911$, $p<0,001$); LNO $\leq 0,40$ 'a karşı (düşük-risk, 96 hasta) LNO $>0,40$ (yüksek-risk, 55 hasta)
LNO: Lenf nodu oranı

sınıflandırma sağladığı belirtildi.²³ Toplum tabanlı, kolon ve kolorektal kanserli çok sayıda hastayı kapsayan 3 çalışmada LNO'nun TNM nodal sınıflamasından daha güçlü bir prognostik faktör olduğu; kolon kanserli hastaları kapsayan toplum tabanlı bir çalışmada da LNO ve TNM nodal sınıflamasının ikisinin de bağımsız birer prognostik faktör olduğu belirlenmiştir.^{24,25,26,27}

Nod-pozitif (evre III), neoadjuvan tedavi almamış kolorektal kanserli hastalardan oluşan serimizde hastaları KÖS'leri anlamlı olarak farklı iki prognostik gruba ayıran en anlamlı LNO gerek tüm seride, gerekse 12'den az ve 12 ve daha fazla lenf nodu çıkarılmış hasta alt gruplarında 0,40 idi. Bu üç hasta grubunda da tek değişkenli analizde TNM nodal sınıflaması prognostik öneme sahipken, LNO ile nodal sınıflama çok değişkenli Cox analizine birlikte alındığında LNO bağımsız prognostik önemini korurken nodal sınıflama prognostik önemini kaybetmekte idi. TNM N1 ve N2 hastalıklı hasta gruplarının ikisinde de 0,40'lık LNO hastaları KÖS'leri anlamlı olarak farklı iki prognostik gruba ayırmakta idi. Diğer yandan, LNO $\leq 0,40$ ve LNR $>0,40$ olan hasta gruplarının ikisinde de N1 ve N2 hastalıklı hastaların prognozları arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgular kolorektal kanserde LNO'nun TNM nodal sınıflamasından daha güçlü bir prognostik bir parametre olduğunu göstermektedir.

Bugüne dek yapılan çalışmalarda nod-pozitif kolon ve rektum kanserli hastaları prognostik gruplara ayırmada kullanılan LNO kategorileri birbirinden farklı ve çok



Şekil 4. Çıkarılan lenf nodu sayısı >12 olan hasta grubunda lenf nodu oranına (LNO) göre hastalardaki kansere özgü sağkalım oranları (log-rank $\chi^2=24,816$, $p<0,001$); LNO $\leq 0,40$ 'a karşı (düşük-risk, 117 hasta) LNO $>0,40$ (yüksek-risk, 53 hasta)
LNO: Lenf nodu oranı

sayıdadır. Hastaları prognostik olarak beş gruba, üç gruba ve iki gruba ayıran LNO kategorileri kullanılmıştır.^{6,12,16,18,19,20,21,22,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42}

Bu çalışmaların tümünde LNO'nun bağımsız prognostik öneme sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda olduğu

Tablo 4. Klinikopatolojik ve tedavi özelliklerinin Cox oransal tehlike model analizi, tümör-nod-metastaz N kademesi ve lenf nodu oranı[†]

Özellik	Görece risk	%95 GA [‡]	p
Cinsiyet			
Kadın	1,00		
Erkek	0,83	0,61-1,13	0,240
Yaş, yıl			
<65	1,00		
≥65	1,54	1,10-2,15	0,011
Tümör bölgesi			
Kalın barsak	1,00		
Rektum	1,29	0,93-1,77	0,116
Tümör boyutu, cm			
≤5	1,00		
>5	0,82	0,59-1,16	0,274
Histolojik sınıf			
Düşük sınıf	1,00		
Yüksek sınıf	1,52	1,07-2,15	0,018
T kademesi			
T1-T2	1,00		
T3-T4	2,87	1,47-5,61	0,002
Çıkartılan LN [§] sayısı			
<12	1,00		
≥12	0,94	0,67-1,31	0,720
N kademesi			
N1	1,00		
N2	1,40	0,94-2,07	0,095
LNO			
≤0,40	1,00		
>0,40	2,43	1,67-3,53	<0,001
Ameliyat			
Seçmeli	1,00		
Acil	1,17	0,74-1,85	0,482
İatrojenik tümör perforasyonu			
Hayır	1,00		
Evet	1,83	1,10-3,03	0,018
Destekleyici kemoterapi			
Evet	1,00		
Hayır	1,01	0,57-1,77	0,982

[†]LNO: Lenf nodu oranı, [‡]GA: Güven aralığı, [§]LN: Lenf nodu

gibi, hastaları iki prognostik gruba ayıran çalışmalarda kullanılan LNO eşik değerleri 0,16, 0,17, 0,18, 0,20, 0,25, 0,30, 0,60'tur.^{6,20,37,38,39,40,41,42}

Bazı çalışmalarda, çıkarılan lenf nodu sayısına göre oluşturulan hasta alt gruplarında LNO'nun prognostik önemi incelenmiştir. Ondan az ve 10 ve daha fazla, 12'den az ve 12 ve daha fazla lenf nodu çıkarılan gruplarda LNO'nun prognostik önemi olduğu gösterilmiştir.^{12,16,18,19,20,24} Bazı çalışmalarda ise, 10'dan az, 12'den az, 13'ten az lenf nodu çıkarılmış hasta gruplarında LNO'nun prognostik önemi olmadığı, bu sayılardan daha fazla sayıda lenf nodu çıkarılan hasta gruplarında prognostik önemi olduğu belirlenmiştir.^{22,36,42}

Bazı çalışmalarda LNO, TNM, N1 ve N2 hastalıklı hastaları prognozları anlamlı olarak farklı gruplara ayırmıştır.^{19,24,33,37,38} Bir çalışmada da LNO N2 hastalıklı hastaları sağkalımları anlamlı olarak farklı prognostik gruplara ayırırken, N1 hastalıklı hastaları sağkalımları farklı prognostik gruplara ayıramamıştır.²² Bazı çalışmalarda LNO'ya göre oluşturulan hasta alt grupları içinde N1 ve N2 hastalıklı hastalar arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir.^{19,33}

Çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada, LNO ve TNM nodal gruplama çok değişkenli Cox analizine birlikte alındığında LNO bağımsız prognostik önemini korurken, TNM nodal gruplama prognostik önemini kaybetmiştir.^{6,12,19,30,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42} Diğer yandan, bir çalışmada ise Cox analizinde nodal gruplama bağımsız prognostik önemini korumakla birlikte LNO daha güçlü bir prognostik faktör olarak saptanmıştır.²⁹

Nod-pozitif kolorektal kanserli hastaları prognostik gruplara ayırmada LNO TNM nodal gruplamadan daha güçlü bir prognostik parametredir ve adjuvan tedavinin planlanmasında kullanılması yararlı olabilir. Ancak hem LNO'nun TNM nodal gruplama yerine veya onunla birlikte kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi hem de şimdiye dek kullanılan çok farklı LNO eşik değerlerinin yerine standart LNO eşik değerinin belirlenmesi için yeterli sayıda hastayı kapsayan prospektif klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: O tarihlerde etik kurul olmadığı için etik kurul onayı alınmamıştır. Çalışmamız "Helsinki Dünya Tıp Birliği Bildirgesi" ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.D., Konsept: N.D., Dizayn: N.D., Veri Toplama veya İşleme: Z.C.Ç., S.H., Analiz veya

Yorumlama: N.D., Literatür Arama: Z.C.Ç., S.H., Yazan: N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. New York; Springer-Verlag. 2010.
2. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
3. Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. *Dis Colon Rectum* 2009;52:260-267.
4. Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Kajiwara Y, Ichikura T, Yamamoto J. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in colon cancer surgery: clinical application beyond simple measurement. *Ann Surg* 2010;251:872-881.
5. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, Muto S, Koyama Y. Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:29-35.
6. Lu YJ, Lin PC, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Lan YT, Lin TC, Liang WY, Chen WS, Lin JK, Chang SC. The impact of the lymph node ratio is greater than traditional lymph node status in stage III colorectal cancer patients. *World J Surg* 2013;37:1927-1933.
7. Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, van de Velde CJ, Nagtegaal ID; Pathology Review Committee and the Co-operative Clinical Investigators. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors- the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and pathologist. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1547-1553.
8. Dillman RO, Aaron K, Heinemann FS, McClure SE. Identification of 12 or more lymph nodes in resected colon cancer specimens as an indicator of quality performance. *Cancer* 2009;115:1840-1848.
9. Chou JF, Row D, Gonen M, Liu YH, Schrag D, Weiser MR. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2010;116:2560-2570.
10. Elferink MA, Siesling S, Visser O, Rutten HJ, van Krieken JH, Tollenaar RA, Lemmens VE. Large variation between hospitals and pathology laboratories in lymph node evaluation in colon cancer and its impact on survival, a nationwide population-based study in the Netherlands. *Ann Oncol* 2011;22:110-117.
11. Nash GM, Row D, Weiss A, Shia J, Guillem JG, Paty PB, Gonen M, Weiser MR, Temple LK, Fitzmaurice G, Wong WD. A predictive model for lymph node yield in colon cancer resection specimens. *Ann Surg* 2011;253:318-322.
12. Wong KP, Poon JT, Fan JK, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011;13:1116-1122.
13. Duraker N, Bati B, Çaynak ZC, Demir D. Lymph node ratio may be supplementary to TNM nodal classification in node-positive breast carcinoma based on the results of 2,151 patients. *World J Surg* 2013;37:1241-1248.
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. AJCC Cancer Staging Handbook. 6th ed. New York; Springer-Verlag. 2002.
15. Duraker N, Civelek Çaynak Z, Hot S. The prognostic value of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative colorectal cancer. *Int J Surg* 2014;12:1324-1327.
16. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert JR. 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;248:968-978.
17. Chen HH, Chakravarty KD, Wang JY, Changchien CR, Reiping T. Pathological examination of 12 regional lymph nodes and long-term survival in stages I-III colon cancer patients: an analysis of 2,056 consecutive patients in two branches of same institution. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1333-1341.
18. Qiu HB, Zhang LY, Li YF, Zhou ZW, Keshari RP, Xu RH. Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1568-1574.
19. Tong LL, Gao P, Wang ZN, Song YX, Xu YY, Sun Z, Xing CZ, Wang X, Xu HM. Can lymph node ratio take the place of pN categories in the UICC/ AJCC TNM classification system for colorectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2011;18:2453-2460.
20. Wang LP, Wang HY, Cao R, Zhu C, Wu XZ. Proposal of a new classification for stage III colorectal cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *World J Surg* 2013;37:1094-1102.
21. Duraker N, Çaynak ZC, Trabulus DC. Free/Total Serum Prostate-Specific Antigen Ratio in Women with Colorectal Cancer Has Prognostic Significance. *J Gastrointest Cancer* 2017;48:8-12.
22. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712.
23. 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;17:2847-2855.
24. Wang J, Hasset JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1600-1608.
25. Lykke J, Roikjær O, Jess P; Danish Colorectal Cancer Group. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2012;15:559-565.
26. Rosenberg R, Engel J, Bruns C, Heitland W, Hermes N, Jauch KW, Kopp R, Pütterich E, Ruppert R, Schuster T, Friess H, Hölzel D. The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients. *Ann Surg* 2010;251:1070-1078.
27. Chen SL, Steele SR, Eberhardt J, Zhu K, Bilchik A, Stojadinovic A. Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg* 2011;253:82-87.
28. Thomas M, Biswas S, Mohamed F, Chandrakumaran K, Jha M, Wilson R. Dukes C colorectal cancer: is the metastatic lymph node ratio important? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:309-317.
29. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:771-775.
30. Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, Balsitis M, Diamant RH. Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:1530-1533.
31. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T, Mori T, Kameoka S, Shirouzu K, Saito Y, Watanabe M, Morita T, Hida J, Ueno M, Ono M, Yasuno M, Sugihara K; Study Group for Rectal Cancer Surgery of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. 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;26:891-896.
32. Sjo OH, Merok MA, Svinland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:307-315.

33. Lee HY, Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Kwon HC, Roh MS, Kim C. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1712-1717.
34. Peng J, Xu Y, Guang Z, Zhu J, Wang M, Cai G, Sheng W, Cai S. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3118-3123.
35. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol* 2009;100:240-243.
36. Chin CC, Wang JY, Yeh CY, Kuo YH, Huang WS, Yeh CH. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:1297-1302.
37. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL, Quintana GO, Benati ML, Perez de Arenaza D, Bonadeo FA. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1244-1250.
38. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F, Castellano P, Pinto M, Zamboli A, Cecere S, De Vita F, Pignatelli C, Lieto E. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg* 2009;33:2704-2713.
39. Dekker JW, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1180-1186.
40. Ainsworth PD, Johnson MA. The prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in Dukes stage C colorectal cancer in a district general hospital. *Colorectal Dis* 2010;12:1219-1222.
41. Hong KD, Lee SI, Moon HY. Lymph node ratio as determined by the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system predicts survival in stage III colon cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:406-410.
42. Shimomura M, Ikeda S, Takakura Y, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Egi H, Hinoi T, Okajima M, Ohdan H. Adequate lymph node examination is essential to ensure the prognostic value of the lymph node ratio in patients with stage III colorectal cancer. *Surg Today* 2011;41:1370-1379.