3기 결장암에서 림프절 전이 레벨의 중요성

박종명, 문윤수, 김창남, 장제호, 권오상, 이문수, 강윤중, 박주승

을지대학교 의과대학 외과학교실

Significance of lymph node metastatic level in surgery for stage III colon cancer

Jong Myeong Park, Yun Su Mun, Chang-Nam Kim, Je Ho Jang, Oh Sang Kwon, Moon Soo Lee, Yoon Jung Kang, Joo Seung Park
Department of Surgery, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: Lymph node metastasis is a stage-determining factor and the most important prognostic factor for colon cancer patients. We aimed to verify the influence of the aspects of lymph node metastatic level on the prognosis of the stage III colon cancer patients.

Methods: We studied the survival rate of ninety-eight patients with stage III colon cancer who underwent an open and laparoscopic surgery at Eulji University Hospital from November 1998 to December 2009. We evaluated the survival rate and prognostic factors including the level of positive lymph node and additional factors. The level of positive lymph node was classified as either level I (pericolic and intermediate lymph node metastasis) or level II (apical lymph node metastasis).

Results: The average age of the patients was 62.7 years (range, 30 to 89 years) old and the mean follow-up period was 45.9 months (range, 2 to 129 months). The comparison of the survival rates based on the level of lymph nodes shows that level I was 89.5% while level II was 41.7% ($P=0.002$). Multivariate analysis showed that level of positive lymph node was a significant prognostic factor.

Conclusion: In this study, the level of lymph node metastasis in stage III colon cancer was significant prognostic factor. Therefore, exact evaluation and further treatment plans should be determined based on clear analysis of various aspects of the lymph nodes acquired by accurate and meticulous surgery.

Keywords: Colon cancer, Lymph node, Survival rate, Prognosis

서론

최근 식생활의 서구화와 검사기술 발달로 인해 국내에서도 대장암의 발생률이 점차 증가하여 2012년 국내 전체 암 발생 중 12.8%를 차지하여 세 번째를 기록하고 있다[1]. 대장암의 장기 생존율에 영향을 주는 인자로는 종양의 장벽 침윤 정도, 림프절 전이와 원격 전이 유무가 중요한 것으로 알려져 있으며 그중에서도 림프절 전이의 중요성에 대해 강조되고 있다[2]. 이러한 림프절의 중요성으로 전통적

인 TNM (tumor, node, metastasis) 병기에서의 양성 림프절의 절대적 숫자를 기준으로 하는 것 이외에 총 획득된 림프절의 개수가 많을수록 생존율이 증가한다는 보고가 있다[3]. 또한 림프절과 관련되어 림프절의 크기, 분포, 개수, 양성 림프절의 비율 등과 예후와의 관련에 대해 여러 연구가 보고되었다[4-7]. 본 연구에서는 3기 결장암 환자만을 대상으로 양성 림프절 전이의 양상이 환자의 예후에 미치는 영향을 알아보고자 한다.

방 법

1998년 11월부터 2009년 12월까지 을지대학병원에서 결장암 3기로 개복술 및 복강경수술로 근치적 수술을 받은 총 98명의 환자에 대해 추적관찰 및 의무기록을 바탕으로 후향적 연구로 조사하였다. 모든 환자에서 시행된 수술은 개복술과 복강경수술 모두 표준화된 림프절 박리술로 시행하였는데 우반결장절제술의 경우는 회결장동정맥, 우결장동정맥 및 중결장동정맥의 기시부 주위에서부터 림프절의 박리 및 혈관의 절단을 시행하였다. 상행결장암의 경우에는 중결

Received: Sep 11, 2013 Revised: Nov 8, 2013 Accepted: Dec 6, 2013

Correspondence to: Chang-Nam Kim

Department of Surgery, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, 95 Dunsanseo-ro, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel: +82-42-259-1335, Fax: +82-42-259-1335

E-mail: kimcn@eulji.ac.kr

Copyright © Korean Society of Clinical Oncology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

장동맥의 기시부에서 림프절의 박리를 시행한 후 동맥의 우측분지에서 절단하였다. 좌측결장절제의 경우 에스자결장암은 하장간막동맥 주위의 림프절의 박리와 혈관의 절단을 시행하였고 하행결장암은 하장간막동맥 주위의 림프절의 박리 후 좌결장동맥과 상부의 에스자결장동맥을 절단하였다.

모든 환자에게 대해서 의무기록 및 전화조사, 병리 결과를 토대로 연령, 성별분포, 복강경수술 시행 여부, 종양위치, N병기, 양성 림프절 레벨, 림프관 침범, 혈관 침범에 따라 분류하였고 병기별 생존율 및 전체 생존율을 비교 분석하였다. 각각의 환자의 병리결과를 조사하여 개수에 따른 N병기는 N1은 1-3개의 양성 림프절인 경우, N2는 양성 림프절의 개수가 4개 이상인 경우로 구분하였다. 양성림프절의 분포에 따른 분류인 레벨은 4판 TNM과 JGR (Japanese General Rules for Clinical and Pathologic Studies on Cancers of the Colon, Rectum, and Anus)을 참고하여 레벨 I인 경우에 양성 림프절의 분포가 결장주위 림프절과 중간림프절까지인 경우, 레벨 II인 경우에 양성 림프절이 주 림프절인 경우로 구분하였다[8-11]. 림프절의 양성 비율은 전체 총 획득된 림프절 중에서 양성 림프절의 비율로 정의하였다. 양성 림프절의 개수와 레벨을 비교할 때 레벨에 따른 분류는 양성 림프절의 개수와는 상관없이 양성 림프절의 해부학적 위치만을 고려하였고, 양성 림프절 개수에 따른 분류는 위치에 따른 구분은 하지 않았다.

림프절 양상에 따른 생존율 비교는 Kaplan-Meier법을 통한 전체 생존율을 산출하였으며 Log-rank test로 검정하였다. 연구 종말점은 결장암에 의한 사망으로 하였다. Cox proportional hazard model을 이용한 다변량 분석으로 생존율에 영향을 미치는 요인을 분석하였다. 프로그램은 SPSS ver. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 하였으며 P값은 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

총 98명의 환자에 대해 연구하였으며 이 중 남자가 46명, 여자 52명이었다. 환자의 평균 나이는 62.7세(범위, 30-89세)였으며 평균 추적 관찰 기간은 45.9개월(범위, 2-129개월)이었다(Table 1). 개복술을 시행한 환자는 총 19명이며 복강경수술을 시행한 환자는 79예였다. 종양의 위치는 각각 맹장 9예, 상행결장 21예, 횡행결장 9예, 하행결장 7예, 에스자결장은 52예였다. 모든 환자에 대해 N병기와 양성 림프절의 레벨에 따라 분류하였다(Table 2).

단변량 분석에서 림프절의 레벨에 따른 생존율의 비교에서만 유의한 차이를 보였다(Table 1). 레벨 I 까지 림프절 전이가 있는 그룹에서는 89.5%의 생존율을 보인 반면에 레벨 II에 림프절 전이가 있는 그룹에서는 41.7%의 생존율을 보여 유의한 차이가 있었다($P=0.002$) (Table 1, Fig. 1). 그러나 N병기에 따른 분류에서는 N1과 N2 그룹상에 각각 83.5%와 84.0%로 유의한 차이가 없었고($P>0.05$), TNM병기에 따른 생존율에서도 IIIA, IIIB, IIIC에서 각각 100%, 80.3%, 85.1%로 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$) (Table 1).

림프절의 양성 비율의 평균값인 11.7%를 기준으로 나누었을 때

Table 1. Characteristics of patients with stage III colon cancer

Characteristic	Total patients no.	Survival patients no. (%)	P-value
Sex distribution			
Male	46	40 (86.9)	0.480
Female	52	42 (80.7)	
Operation method			
Open	19	12 (63.1)	0.211
Laparoscopy	79	70 (88.6)	
Cancer site ^{a)}			
Left	59	51 (86.4)	0.404
Right	39	31 (79.4)	
TNM stage			
IIIA	10	10 (100.0)	0.724
IIIB	61	49 (80.3)	
IIIC	27	23 (85.1)	
N stage			
N1	73	61 (83.5)	0.674
N2	25	21 (84.0)	
Lymph node level ^{b)}			
I	86	77 (89.5)	0.002
II	12	5 (41.7)	
PLN ratio (%)			
≤ 11.7	59	49 (83.0)	0.660
> 11.7	39	33 (84.6)	
Lymphatic invasion			
Negative	9	9 (100.0)	0.883
Positive	71	60 (84.5)	
Indeterminate	18	13 (72.2)	
Vascular invasion			
Negative	38	33 (86.8)	0.940
Positive	33	28 (84.8)	
Indeterminate	27	21 (77.8)	

^{a)}Left colon, descending and sigmoid colon; right colon, cecum, ascending and transverse colon. ^{b)}Level I, pericolic and intermediate lymph node; level II, apical lymph node.

TNM, tumor, node, metastasis; PLN, positive lymph node.

Table 2. Distribution of patients classified by N stage and level of lymph node metastasis

LN level ^{a)}	N stage		Total
	N1	N2	
I	67	19	86
II	6	6	12
Total	73	25	98

LN, lymph node.

^{a)}Level I, pericolic and intermediate lymph node; level II, apical lymph node.

양성 림프절이 11.7% 이하 그룹에서의 생존율은 83.0%, 11.7% 초과인 그룹은 84.6%로서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았

Fig. 1. Distribution of patient survival rate according to level of positive lymph node.

Table 3. Comparison of survival rate between laparoscopic and open group according to TNM stage

TNM stage	Survival rate (%)	
	Laparoscopy (n = 79)	Open (n = 19)
IIIA	100	100
IIIB	86.0	54.5
IIIC	90.0	71.4
Total patient	88.6	63.2

TNM, tumor, node, metastasis.

다($P > 0.05$). 또한 복강경수술을 시행한 그룹의 생존율은 88.6%로서 이는 개복수술을 시행한 그룹에서 63.2%보다 통계학적으로 유의하지는 않지만 높은 생존율을 보이고 있다($P > 0.05$) (Table 3, Fig. 2). Cox proportional hazard model을 이용한 다변량 분석에서 림프절 전이의 레벨만이 유의하게 생존에 영향을 주었다($P = 0.002$) (Table 4).

고 찰

최근 결장암에 대한 다양한 치료 방법이 소개되고 또한 치료 기술이 발달하고 있다. 그러나 여러 치료 방법들 중에서 현재까지도 가장 중요시되는 것은 수술이다. 수술을 받는 결장암 환자에서 수술 전후의 정확한 병기 설정은 치료 방침을 결정하는 데 매우 중요하다. 림프절에 대한 평가 측면에서 6판 AJCC TNM 병기에서 알 수 있듯이 양성 림프절의 개수가 중요하다고 알려져 있다[11]. 이렇게 병기 설정에 중요한 림프절을 획득하는 림프절 절제에 대해서 Halsted는 림프절 절제는 병기 설정과 생존에 영향을 준다고 주장한 반면 Cady-

Fig. 2. Distribution of patient survival rate according to operation method.

Table 4. Multivariate analysis of independent prognostic factors

Variable	Relative risk (95% CI)	P-value
N-stage (N2/N1)	1.27 (0.41-3.96)	0.674
Level of positive LN (II/I) ^a	2.36 (1.37-4.05)	0.002
Positive LN ratio (> 11.7%/ ≤ 11.7%)	1.26 (0.46-3.47)	0.660

CI, confidence interval; LN, lymph node.

^aLevel I, pericolic and intermediate lymph node; level II, apical lymph node.

Fisher는 림프절 절제술은 단순히 병기 설정에만 영향을 주고 생존율에는 영향을 주지 않는다고 보고하였다[12]. 그러나 외과 의사에 의해 정확하고 광범위한 림프절 절제술을 할 경우에는 림프절에 따른 정확한 평가가 이루어져 환자의 병기 설정 및 추가적인 치료 방침 결정에 도움을 줘서 결국 환자의 예후에도 영향을 미친다고 보고되고 있다[13]. 결장암의 외과적 치료에 있어 2013년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 지침서에 따르면 영양혈관(feeding vessel) 기원의 림프절은 병리검사를 위해 절제되어 확인되어야 하는 것으로 보고된다[14]. 그러나 획득되는 림프절의 정도는 수술을 시행하는 외과 의사의 수술 범위, 환자의 림프절 상태, 병리 의사의 림프절을 찾고자 하는 노력에 따라 다를 수 있다[15,16]. 이렇게 수술로서 얻어진 림프절에 대해 정확한 평가를 통해 환자의 병기를 설정하고 이에 근거한 추가적인 치료를 시행하는 것은 환자의 예후 향상을 위해 중요하다. Greene 등[17]의 보고에 의하면 림프절의 양상에 따라 많은 영향을 받는 III기 결장암의 경우 IIIA, IIIB, IIIC 병기의 5년 생존율은 각각 59.8, 42.0, 27.3%로 병기가 증가할수록 생존율이 감소하였다. 본 연구에서는 IIIA, IIIB, IIIC 병기에서 전체 생존율은 각각 100%, 80.3%, 85.1%였고 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$) (Table 1).

양성 림프절의 절대적인 개수에 따른 분류인 TNM병기와는 다르게 Berger 등[7]의 보고에 의하면 양성 림프절의 분포 및 양성 림프절의 비율이 예후에 더 영향을 준다고 하였다. 결장에 분포하는 림프절을 구분하는 방법은 여러 가지가 있다. 4판 TNM병기에서는 결장주위(pericolonic)와 주(apical)림프절 그룹으로 구분하였고, JGR과 Ratto 분류에 따르면 각각 결장주위, 중간, 주림프절 그룹으로 나누었다[8-10]. 본 연구에서는 림프절 전이가 양성인 곳을 기준으로 양성 림프절의 분포가 결장주위 림프절과 중간 림프절까지인 경우를 레벨 I, 양성 림프절이 주림프절인 경우를 레벨 II로 구분하였다. Kobayashi 등[6]은 3기 결장암에서 전통적인 TNM병기에 림프절의 분포에 따른 개념을 추가하는 것이 림프절 상태를 더 정확히 평가하는 것으로 주장하였다. 본 연구에서도 양성 림프절의 레벨이 높을수록 즉 주림프절까지 전이가 있는 레벨 II에서 생존율이 41.7%로 레벨 I의 89.5%보다 낮은 생존율을 보였다. 또한 다변량 분석에서도 양성 림프절의 레벨만이 환자의 생존율에 영향을 주는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 영양혈관의 기시부에 림프절 전이가 있는 경우에 결장주위의 림프절에만 전이가 있는 경우보다 생존율이 감소하는 것을 보여주고 있다. 이는 양성 림프절의 절대적인 숫자에 따른 분류 방법인 TNM병기에 추가적으로 림프절에 대해 해부학적으로 구체적인 분류 및 기록이 필요함을 보여주고 있다. 따라서 대장암 병리 보고서에서 기재사항 표준화에 따른 림프절의 기록을 통해 개수도 중요하지만 침범한 부위도 각각 분류하여 기록하는 것이 정확한 병기 설정 및 환자의 예후를 예측하고 추가적인 치료방침을 결정하는데 중요하다고 생각한다[18]. 그러므로 결장암 수술을 시행하는 데 있어 영양혈관 기시부의 림프절 절제 및 충분한 장의 절제연과 영역 림프절을 포함하는 결장간막 절제술이 중요하리라 여겨진다.

현재 결장암의 수술치료로 복강경수술이 많이 시행되고 있으며 이는 기존의 개복술과 비교하여 여러 장점들이 있고 종양학적으로도 개복술과 차이가 없음이 보고된다[19]. 본 연구에서 수술 방법에 따른 총 획득된 림프절의 평균 수는 각각 개복술에서 35.6개, 복강경수술에서 32.8개로 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$) (Table 5). 수술 방법에 따른 생존율은 개복술에서 63.1%, 복강경수술에서 88.6%로 통계학적으로 유의하진 않았지만 복강경수술에서 생존율이 더 높은 결과를 보였다($P > 0.05$) (Fig. 2). 이러한 결과들은 결장암 치료에 있어서 복강경수술이 입원기간의 단축, 상처길이의 단축, 수술 후 통증의 감소 등의 장점뿐만 아니라 생존율이나 림프절절제 범위에서 차이가 없는 것으로 나타나 개복술을 대신하여 새로운 치료의 표준

이 될 수도 있음을 생각할 수 있겠다.

Feinstein 등[20]은 폐암환자의 연구에서 서로 다른 두 시기에 치료한 환자군 비교에서 병기의 이동현상을 관찰하였고, 이러한 병기 이동이 두 집단 간의 생존율에 대한 통계에도 영향을 준다는 Will Rogers phenomenon을 발표하였는데, 이에 따르면 철저한 림프절에 대한 평가를 하는 것이 정확한 병기 설정에 도움을 줘서 더 효율적으로 예후 평가를 할 수 있는 것으로 보고하였다. 림프절 전이 양성의 절대적인 개수와 양성 림프절 레벨과 함께 Berger 등[7]에 의하면 총 획득된 림프절 중에서 양성 림프절의 비율이 감소할수록 결장암의 생존율이 증가하는 것을 보고하였다. 또한 Inoue 등[21]이 발표한 위암에 대한 연구에서도 양성 림프절의 비율이 AJCC병기보다 더 중요한 예후 인자인 것을 보여주고 있다. 본 연구에서 양성 림프절의 비율의 평균값인 11.7%를 기준으로 두 그룹으로 나누어 비교하였을 때 11.7% 이하인 그룹의 생존율은 83.0%, 11.7% 초과인 그룹에서는 84.6%로서 이는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 미국병리학회와 프로토콜에 따르면 결장암에서 N병기를 정확히 평가하기 위해 최소한 12개 이상의 림프절 검사를 권고하고 있다[22]. 그러나 수술 전 항암 치료나 방사선 치료를 받았을 경우에는 획득되는 림프절 수가 적을 수 있기에 이를 고려해야 할 것이다. Caplin 등[23]은 2기 결장암에서 총 획득된 림프절의 개수가 6개 이하인 환자에서 7개 이상인 환자보다 예후가 좋지 않음을 보고하였다. 또한 Johnson 등[24]에 의한 음성 림프절의 수에 대한 연구에서 III B, III C기 결장암 환자에서 음성 림프절의 수가 많을수록 예후가 좋은 것을 나타내어 음성 림프절의 수가 독립적인 예후인자라는 것을 보여주고 있다. 이러한 결과들을 바탕으로 NCCN 지침서[14]의 수술 원칙에 따른 정확한 림프절 절제가 이루어지지 않았을 경우, 총 획득된 림프절의 개수가 적을 경우에 양성 림프절의 비율은 중요한 예후 인자가 될 것이므로 양성 림프절의 절대적인 개수로만 평가하지 말고 병리 결과를 토대로 총 획득된 림프절의 수와 함께 양성 림프절의 비율을 고려하는 것이 림프절 절제 범위를 예측해 볼 수 있으며 환자의 예후 평가 및 추가 치료를 결정할 때 중요할 것으로 여겨진다.

결론적으로 3기 결장암 환자의 예후에 미치는 여러 요인 중 림프절 전이의 레벨이 중요하였다. 그러므로 수술을 시행하는 외과 의사는 정확하고 정교한 수술을 시행하여 획득된 림프절을 여러 측면에서 평가하여 그 결과를 토대로 환자에 대한 정확한 평가와 치료가 이뤄져야겠다.

Table 5. Total acquired lymph node number according to N-stage and operation methods

Variable		Total patient no.	Mean of total acquired lymph node no.	P-value
N-stage	N1	73	34.5 (7-114)	0.312
	N2	25	30.0 (8-74)	
Operation method	Open	19	35.6 (8-89)	0.625
	Laparoscopy	79	32.8 (7-114)	

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual report of cancer incidence in Korea. Sejong: Ministry for Health, Welfare and Family Affairs; 2012.

2. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer* 1981;47:1424-9.
3. 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.
4. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *J Am Coll Surg* 2006;202:732-6.
5. Dhar DK, Yoshimura H, Kinukawa N, Maruyama R, Tachibana M, Kohno H, et al. Metastatic lymph node size and colorectal cancer prognosis. *J Am Coll Surg* 2005;200:20-8.
6. Kobayashi H, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer. *Surgery* 2006;139:516-22.
7. 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.
8. Hermanek P, Sobin LH. TNM classification of malignant tumors. 4th ed. New York: Springer Verlag; 1987.
9. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. 5th ed. Tokyo: Kanehara; 1994.
10. Jinnai Dennosuke Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42:143-54.
11. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
12. Sigurdson ER. Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol* 2003;21:965-7.
13. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. Stage migration in colorectal cancer related to improved lymph node assessment. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:849-53.
14. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer. Ver. 3. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
15. Reinbach DH, McGregor JR, Murray GD, O'Dwyer PJ. Effect of the surgeon's specialty interest on the type of resection performed for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1020-3.
16. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-7.
17. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002;236:416-21.
18. Chang HJ, Park CK, Kim WH, Kim YB, Kim YW, Kim HG, et al. A standardized pathology report for colorectal cancer. *Korean J Pathol* 2006;40:193-203.
19. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.
20. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon: stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-8.
21. Inoue K, Nakane Y, Iiyama H, Sato M, Kanbara T, Nakai K, et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
22. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-25.
23. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
24. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-5.