

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.029>

淋巴结检出数对直肠癌治疗影响的研究进展

唐诣超 综述 冯勇 审校

(中国医科大学附属盛京医院第十一结直肠疝微创外科, 沈阳 110004)

[摘要] 目前直肠癌在我国发病率及病死率不断上升, 各种有关直肠癌治疗和预后因素的研究在不断展开。病理分期不论对于直肠癌的治疗或是预后均具有重要意义。现阶段直肠癌的主要病理分期方法为肿瘤转移节点(tumor-node-metastasis, TNM)分期及Duke分期, 肿瘤的分期结果可用来预测患者预后情况以及决定术后治疗方案。N分期取决于患者阳性淋巴结转移数。但N分期在对直肠癌预后的预测上存在局限性, 而淋巴结检出数(lymph node yield, LNY)与淋巴结转移度(lymph node ratio, LNR)对分期及预后的意义逐渐受到人们的重视。LNY的增加有助于更准确的病理分期, 改善患者预后, 其主要受新辅助放射治疗和化学治疗、肿瘤解剖及病理性质如直径大小、浸润深度等以及患者自身因素影响; 目前用于提高LNY的临床技术主要有脂肪清除法、染色剂淋巴示踪等, 但都存在各自的局限性。LNR是将转移淋巴结数与LNY结合起来的一项指标。无论手术标本LNY是否足够, LNR比N分期对直肠癌的预后更具有意义。

[关键词] 直肠癌; 淋巴结检出数; 淋巴结转移度; 新辅助放射治疗和化学治疗

Research advance on the effect of lymph node yield on rectal cancer treatment

TANG Yichao, FENG Yong

(11th General Surgery Colorectal & Hernia Minimally Invasive Surgery Unit, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract With the continuous rise of the incidence and mortality of rectal cancer in China currently, various studies on the treatment and prognostic factors of rectal cancer are being conducted constantly. Pathological staging is of great significance no matter for the treatment or the prognosis of rectal cancer. At present, main pathological staging methods of rectal cancer are tumor-node-metastasis (TNM) staging and Duke staging. Staging results of tumors can serve as a tool to predict the prognosis of patients and determine postoperative treatment regimens. pN depends on the number of metastatic positive lymph nodes in patients. An increasing number of scholars have found that pN has limitations as per the prediction of the prognosis of rectal cancer, and that the significance of lymph node yield (LNY) and lymph node ratio (LNR) for staging and prognosis has gradually given rise to

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-14

通信作者 (Corresponding author): 冯勇, Email: fengy@sj-hospital.org

基金项目 (Foundation item): 沈阳市科技计划项目 (18-014-4-31)。This work was supported by the Shenyang Science and Technology Project, China (18-014-4-31).

people's attention. The increase in LNY can contribute to a more accurate pathological staging and prognosis improvement of patients, and it is mainly subject to the influence of neoadjuvant chemoradiation, tumor anatomy and such pathological characteristics as diameter size, invasion depth and patients' own factors. Currently, clinical techniques aiming to increase LNY number include fat removal and lymphatic tracer, which, however, have their own limitations. LNR is an index combining the number of metastatic lymph nodes and LNY. Compared with pN, LNR is of greater significance for the prognosis of rectal cancer no matter the number of lymph nodes detected from surgical specimens suffices or not.

Keywords rectal cancer; lymph node yield; lymph node ratio; neoadjuvant chemoradiotherapy

近年来我国结直肠癌发病率及病死率均不断升高, 调查数据^[1]显示: 2015年中国结直肠癌发病率及病死率在全部恶性肿瘤中均位居第5位。随着技术水平不断发展, 直肠癌治疗方式由原来单一手术治疗逐步演变至目前外科学、肿瘤学、影像学、病理学等多学科综合治疗, 使患者能够获得多方面、更完善的治疗, 大大提高了结直肠癌患者的生存率。而肿瘤的病理分期在患者治疗方案的制定中有着极其重要的意义。淋巴转移是直肠癌的重要转移途径, 也是评价肿瘤分期的重要一环, 有学者^[2]对美国SEER数据库中17 280例直肠癌进行研究, 发现T1, T2, T3和T4期肿瘤的淋巴结转移发生率分别为10.1%, 23.0%, 49.4%和49.8%。在1982年Heald等^[3]提出直肠系膜以及直肠全系膜切除术(total mesorectal excision, TME)的概念后, 对手术切除标本淋巴转移情况的评估也成为TME完成情况的评判指标之一。以往人们大多将目光集中于阳性淋巴结转移数, 而近年来淋巴结检出数(lymph node yield, LNY)以及淋巴结转移度(lymph node ratio, LNR)的意义被越来越多的学者重视和研究。

1 直肠癌的病理分期方法

对于一种肿瘤的分期方法来说, 准确预测疾病的转归以及指导相关治疗方案是其最主要也是最基本的作用。目前肿瘤转移节点(tumor-node-metastasis, TNM)分期和Dukes分期是世界上广泛应用于直肠癌临床治疗的两种分期方法。美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)提出的TNM分期方法主要根据肿瘤浸润深度、淋巴结转移程度以及远处转移情况将肿瘤分为I~IV期, 从标本中获得的阳性转移淋巴结个数越多、病理分期越高预示着患者的预后更差^[4-6]。Dukes提出的直肠癌分期方法为: A期, 肿瘤局限在肠壁内; B期, 肿瘤侵犯肠壁外组织; C期, 肿

瘤有区域淋巴结转移; D期, 手术时无法行根治性切除术。后人又对它们不断进行改进与补充, 成为了现在应用相对更广泛的2种分期方法。而其他的分期方法大部分是从这2种演化而来, 临床应用相对较少。但无论是哪种方法, 其主要依据均为原发灶范围、区域淋巴结转移以及远处转移3个方面。由此可见对手术标本淋巴结情况准确评估的重要性。

以TNM分期为依据, AJCC指南^[6]中提出: 为准确地进行分期, 应从手术标本中至少检出12个淋巴结, 检出数不足12个时很有可能遗漏阳性转移淋巴结而导致错误的病理分期。我国结直肠癌诊疗规范^[1]也提出了相同观点。对于LNY数目不足12个的患者, 应视其具有高危因素, 这类患者即使不存在淋巴结转移同样需要术后的辅助治疗^[7-8]。研究^[9]表明: 未获得足够淋巴结的T3N0结肠癌患者在术后接受辅助化学治疗(以下简称化疗)后生存率大大提高。由此LNY逐渐走入人们的视野, 不断有学者研究LNY对直肠癌的具体预后影响。

2 LNY对直肠癌预后的影响

LNY首先可以通过增加发现转移淋巴结的概率来提高III期直肠癌的诊断率, 保证病理分期的准确性。Lykke等^[10]发现: 在未接受新辅助治疗时, III期直肠癌的诊断在LNY \geq 12个的患者组中比例明显大于检出数 $<$ 12的患者组, 前者生存率同样高于后者。Bhangu等^[11]对63 381例行手术治疗的直肠癌患者进行研究后发现: 每额外有1个淋巴结被检出, 则诊断为III期直肠癌的概率增加3.9%, 获得18~19个淋巴结的病例被诊断为III期直肠癌的概率与获得20个及以上淋巴结的病例没有区别。其次LNY不仅通过提高病理分期准确性影响患者预后, 其本身也是一个独立预后因素, 增加LNY数目对II, III期直肠癌的预后均有影响。易呈浩等^[12]发

现: 直肠癌术后LNY、肿瘤浸润深度、转移淋巴结数、邻近器官受累、远处转移、手术方式和术后感染均为影响直肠癌预后的主要独立因素。Chang等^[13]综合分析多篇有关LNY与大肠癌关系的文献后发现: LNY<11个、11~20个、>20个3组患者的5年生存率分别为73%, 80%, 87%, 认为淋巴结的检出数目增加, 患者术后5年生存率随之增加。根据Xu等^[14]的研究, LNY是直肠癌患者生存率的独立预测指标, LNY<12个与≥12个的患者5年生存率分别为77.2%, 81.2%。有研究^[15]指出: 对于T3, T4的患者, 在不考虑淋巴转移的情况下, LNY>12的患者无进展生存率及肿瘤特异性生存率均大于检出数≤12个的患者; 对于N0的T3, T4患者同样符合上述结果。Bhangu等^[11]认为: LNY不仅可以准确病理分期, 还可以提高所有分期患者的生存率, I期患者每额外获得1个淋巴结将提升1.4%的生存率, II期则提升2.4%, III期患者的生存率与pN及LNR显著关联。虽然AJCC指南^[6]将最小LNY定为12个, 但仍存在其他观点。Raouf等^[16]对3 995个病例研究后发现: LNY不足9个即为高危因素, 5年生存率与病因别生存率低危组均高于高危组。van Erning等^[17]则认为: 判定检出足够的淋巴结不应取决于是否达到某一数值, 而应尽可能从手术标本中获取所有的淋巴结。

3 影响LNY的相关因素

LNY对直肠癌的预后研究具有重要意义。而针对不同的个体, 因患者自身特征、肿瘤性质、治疗过程等多方面的不同, LNY数目被诸多因素影响, 具体表现为以下几方面。

3.1 新辅助治疗

目前新辅助治疗已成为直肠癌诊疗规范的一部分。术前进行合适的化疗和放射治疗(以下简称放疗)可以达到使肿瘤降期的效果^[18-20], 对于提高中低位直肠癌患者保留肛门的可能性、提高患者术后生存质量具有重要意义。但新辅助治疗也仅可以改善直肠癌术后的复发率, 并不能提高患者的生存率^[19]。随着新辅助治疗越来越多地应用于II, III期直肠癌患者, 学者们发现它对LNY数目是有影响的: 术前进行新辅助放化疗患者的LNY与未进行新辅助放化疗的患者相比会减少。Morcos等^[21]研究发现: 接受术前治疗的患者中仅有64%的LNY≥12个, 而未接受术前治疗的患者中则有88%。刘昕等^[22]认为: 术前新辅助治疗是对LNY

最大的影响因素。Bustamante-Lopez等^[23]对多篇文献进行总结, 结果显示: 高龄、女性、开腹手术、低位肿瘤、新辅助治疗后肿瘤退缩级别高都与行新辅助治疗TME术后LNY数目减少有关。新辅助治疗对肿瘤细胞的杀伤以及放射区域淋巴结的纤维化效应可能是其减少LNY数目的原因。有学者^[24]认为: 新辅助放疗的放射剂量、放射方法、肿瘤对放疗的敏感度以及进一步化疗的应用都会使检出淋巴结数不同程度地减少。同时, LNY此时对直肠癌预后的意义也随之下降。Damin等^[25]认为: 行新辅助治疗后LNY对患者的预后意义不明显, 在未行新辅助治疗时, LNY更能预测患者的预后。Abdel-Misih等^[26]研究后同样发现新辅助治疗后LNY对预后的价值显著降低, LNY<12的患者生存率反而要高于检出12个或以上的患者。也有研究认为LNY数目减少是新辅助治疗效果的一种体现。Gurawalia等^[24]通过对91名TME术前行新辅助治疗的患者进行研究, 认为行新辅助治疗患者术后LNY数目小于12个表明治疗更有效, 同时也提示患者预后更好。但也有研究^[10]表示: 在接受新辅助治疗后, I, II期的患者中LNY不少于12个的患者生存率要优于少于12个的患者, 而LNY数目对于III期患者生存率的影响并不明显。综上, 接受新辅助治疗的患者术后标本LNY数目少于12个是否应视为其具有高危因素需要进一步辅助治疗仍需进一步观察。

3.2 肿瘤解剖及病理性质

肿瘤自身性质包括肿瘤大小、位置、病理类型、浸润深度、分化程度等。关于肿瘤直径与LNY之间是否有关, 刘昕等^[22]与Betge等^[15]均持肯定态度, 并认为肿瘤直径越大, LNY越多。Chou等^[27]研究发现: 肿瘤直径每增加1%, LNY将增加2%~3%; 这可能由于为保证根治性切除, 肿瘤体积越大所切除的手术标本相对更长。肿瘤位置同样影响LNY数目, Morcos等^[21]研究后得出: 高位直肠癌术后标本LNY数目要多于低位和中位直肠癌。Ahmadi等^[28]发现: 位置越靠近近端的结直肠癌, 术后可获得的淋巴结数量越多, 这可能与不同位置肠管的解剖因素有关, 越靠近近端肿瘤滋养血管越丰富, 伴行淋巴更多。关于肿瘤T分期和分化程度是否对LNY数目有影响, 不同学者意见存在分歧, Ahmadi等^[28]与Betge等^[15]认为T分期越高、肿瘤分化程度越低获得淋巴结越多。Xu等^[14]通过对25 447名患者数据进行多变量分析后认为: 从低级别的T, N分期患者的术后标本中更难获得

足够的LNY。造成上述现象的原因可能是分化程度越低、浸润程度越深的肿瘤,其相关抗原暴露于机体免疫系统的机会增多^[29-30],以及它对肠黏膜造成损伤更大,而使更多周围淋巴结发生炎症反应^[28]。而Morcos等^[21]与刘昕等^[22]则认为肿瘤T分期和分化程度与LNY无关。

3.3 患者自身因素

LNY数目与患者年龄、性别等有关。Ahmadi等^[28]认为:患者年龄每增加6岁,则淋巴结平均检出数目减少1个。刘昕等^[22]考虑这可能与老年人基础疾病相对较多,手术耐受能力差而导致手术切除范围相对较小有关,也可能因为老年人机体免疫应答能力下降。女性相对男性获得的淋巴结更多^[21-22,28],但具体原因尚不明确。患者肥胖程度对LNY数目的影响目前研究尚少,但有文献^[31]指出内脏脂肪的多少对LNY数目没有明显影响。

3.4 手术对LNY的影响

腹腔镜技术应用用于直肠癌治疗以来,其与开腹手术对患者治疗效果的差别一直是诸多学者研究的课题。Martínez-Pérez等^[32]与Pędzwiatr等^[33]在对大量文献进行统计分析后均认为:选择开腹手术或腹腔镜手术对LNY数目没有明显影响。而术中切除标本的长度与LNY数目相关,LNY随标本长度增加而增加^[15,34]。Norwood等^[35]认为标本长度是影响LNY的独立因素。

4 提高LNY的相关方法及其局限性

虽然针对AJCC指南^[6]中的最少LNY数目仍存在异议,但保证从标本获得足够的淋巴结仍是大家的共识。临床上从大体标本中获取淋巴结的方法大多采用肉眼观察加触摸,准确性无法保证,易受其他因素的影响。目前提高淋巴结检出精度的方法主要有脂肪清除技术及淋巴示踪法等。脂肪清除技术主要目的是去除肿瘤大体标本中多余的脂肪来排除对寻找淋巴结的干扰,进而获得更多的淋巴结^[36]。但是这种方法有其局限性:使用的脂肪清除液主要以乙醚、乙醇和甲醛为主,毒性大,且过程费时,难以广泛运用到临床中^[37]。常用的淋巴示踪剂包括蓝染剂如美兰、传统碳染剂和纳米活性炭(active carbon nano-particles, ACNP)。研究^[38-39]表明:肠系膜下动脉内注射美兰可提高LNY,并可减轻术前放疗使LNY减少的影响,术前结肠镜下在肿瘤远端黏膜注射染色剂也

有类似效果。但这种方法同样有其缺点:蓝染剂(如美蓝、异硫蓝等)可能引起过敏,其可操作性和稳定性均较差,还易引起周围组织蓝染,影响观察效果^[40];传统碳染料必须依靠注射压力和注射液的扩散作用被动吸收进入淋巴系统,示踪时间长,逐渐被临床淘汰;纳米碳混悬液示踪液价格昂贵,这在一定程度上限制其在临床上的推广应用^[41]。Saha等^[42]曾组织大样本、多中心的临床试验,证实运用淋巴示踪剂进行结直肠癌前哨淋巴结判断的成功率达到98%。但进展期的直肠癌,尤其是腹膜返折以下的病灶,由于盆底解剖相对复杂及周围淋巴结融合成团,癌栓堵塞淋巴管,会影响纳米碳染色,导致假阴性发生^[43]。因此受限于目前的技术水平,并不能将提高LNY的方法应用到每个患者。研究分析影响LNY量的因素,根据研究结果有针对性的应用上述方法可能对临床工作更有价值。

5 LNR在LNY不足时可能对直肠癌预后更有意义

无论是LNY或转移淋巴结个数对直肠癌治疗的指导都具有局限性,单纯考虑其中一个是片面的。因此,学者们将LNY与转移淋巴结个数结合起来引入新的概念:淋巴结转移度,即淋巴结转移个数占LNY的比例,通过由绝对值向比值的转化,将LNY带入了淋巴分期当中。LNR相比于LNY与转移淋巴结个数在预测患者预后的作用上有着更好的表现:作为一个比值,LNR相比于一个绝对的数值更能反映淋巴转移的程度^[44]。Zuo等^[45]研究264例患者的结果表明:LNR相比于ypN对患者的预后更有意义,对于所有的264例患者来说,LNR与分化程度是总生存率及无病生存率的独立预后因素,对于LNY<12个的III期患者来说,LNR的增高相比于ypN更能预测患者的不良预后。Lykke等^[46]也提出了相似观点:在不考虑术前治疗的条件下,LNR是III期直肠癌的患者总生存率的一个重要预后预测因素。Zuo等^[45]进一步研究发现:患者高危组与低危组LNR的分界线为0.2,LNR>0.2的患者组病死率和复发率较LNR<0.2患者组分别高5.04倍和4.55倍^[45]。对于IV期直肠癌,LNR同样有预测预后意义^[47]。对于接受新辅助治疗的患者,诸多研究^[46,48-49]结果表明:LNR预测患者预后的能力没有受到影响。从上述研究可以得出,LNR相比于TNM分期方法中的淋巴分期对预后更有价值,但TNM分期并不仅仅考虑淋巴转移,

还包含着肿瘤浸润深度以及远处转移两方面, 因此在判断患者预后方面LNR是否更优于TNM分期仍存在争论。Fritzmann等^[50]比较LNR与第6, 7版TNM分期方法对患者预后的评价能力后发现: 虽然LNR不受最少检出12个淋巴结以及新辅助治疗的影响, 但3种方法并没有区别。Park等^[48]提出了一个对于接受新辅助治疗患者的新的R分期方法: 将LNR与ypT结合起来, 根据其研究此时R分期较TNM分期更具有意义。

6 结语

综上所述, LNY与肿瘤病理分期和患者预后均紧密相关, 增加LNY数量可使病理分期准确性提高, 改善术后辅助治疗的合理性以及患者预后。LNY受多项因素影响, 尤其在接受新辅助治疗后, 其数量和意义都发生明显改变。LNR的提出进一步补充完善了手术标本淋巴转移情况对直肠癌治疗和预后的影响, LNR更优于以阳性淋巴结数为根据的N分期, 但能否成为以后病理分期的依据仍需进一步探讨。

参考文献

1. 卫生和计划生育委员会医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(10): 783-799. Medical Administration and Medical Administration Bureau of the Health and Family Planning Commission of China. Chinese colorectal cancer diagnosis and treatment code (2015 edition)[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2015, 14(10): 783-799.
2. Ding PR, An X, Cao Y, et al. Depth of tumor invasion independently predicts lymph node metastasis in T2 rectal cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(1): 130-136.
3. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence?[J]. Brit J Surg, 1982, 69(10): 613-616.
4. Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D, et al. Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma[J]. Cancer, 1999, 86(5): 782-792.
5. Noura S, Ohue M, Kano S, et al. Impact of metastatic lymph node ratio in node-positive colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Surg, 2010, 2(3): 70-77.
6. Madbouly KM, Abbas KS, Hussein AM. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal carcinoma is a valuable prognostic factor even with less than 12 lymph nodes retrieved: a prospective study[J]. Am J Surg, 2014, 207(6): 824-831.
7. Van Cutsem E, Oliveira J. Primary colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 4): 49-50.
8. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Update S3-guideline “colorectal cancer” 2008[J]. Z Gastroenterol, 2008, 46(8): 799-840.
9. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, et al. Omission of Adjuvant chemotherapy is associated with increased mortality in patients with T3N0 colon cancer with inadequate lymph node harvest[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(1): 15-21.
10. Lykke J, Jess P, Roikjaer O. Increased lymph node yield is associated with improved survival in rectal cancer irrespective of neoadjuvant treatment: results from a national cohort study[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(9): 823-830.
11. Bhangu A, Kiran RP, Brown G, et al. Establishing the optimum lymph node yield for diagnosis of stage III rectal cancer[J]. Tech Coloproctol, 2014, 18(8): 709-717.
12. 易呈浩, 葛维挺, 黄彦钦, 等. 1368例结直肠癌TNM分期及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 29(9): 597-601. YI Chenghao, GE Weiting, HUANG Yanqing, et al. TNM classification and prognostic factors of 1 368 patients with colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 29(9): 597-601.
13. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(6): 433-441.
14. Xu Z, Berho ME, Becerra AZ, et al. Lymph node yield is an independent predictor of survival in rectal cancer regardless of receipt of neoadjuvant therapy[J]. J Clin Pathol, 2017, 70(7): 584-592.
15. Betge J, Harbaum L, Pollheimer MJ, et al. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance[J]. Int J Colorectal Dis, 2017, 32(7): 991-998.
16. Raoof M, Nelson RA, Nfonsam VN, et al. Prognostic significance of lymph node yield in ypN0 rectal cancer[J]. Brit J Surg, 2016, 103(12): 1731-1737.
17. van Erning FN, Lemmens VE. Adequacy of lymph node yield and staging in rectal cancer should not be determined based on a minimum number of lymph nodes evaluated[J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31(1): 149.
18. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. New Engl J Med, 2006, 355(11): 1114-1123.
19. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. New Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740.
20. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in

- patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9666): 811-820.
21. Morcos B, Baker B, Al Masri M, et al. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(4): 345-349.
 22. 刘昕, 马洁, 刘骞, 等. 腹腔镜直肠癌根治术的淋巴结检出数目影响因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(12): 915-919.
LIU Xin, MA Jie, LIU Qian, et al. Clinicopathological factors affecting the lymph node yield from laparoscopically resected specimens of rectal cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2016, 38(12): 915-919.
 23. Bustamante-Lopez L, Nahas CS, Nahas SC, et al. Understanding the factors associated with reduction in the number of lymph nodes in rectal cancer patients treated by neoadjuvant treatment[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(6): 925-927.
 24. Gurawalia J, Dev K, Nayak SP, et al. Less than 12 lymph nodes in the surgical specimen after neoadjuvant chemo-radiotherapy: an indicator of tumor regression in locally advanced rectal cancer?[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(6): 946-957.
 25. Damin DC, Rosito MA, Contu PC, et al. Lymph node retrieval after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(8): 1573-1580.
 26. Abdel-Misih SR, Wei L, Benson AB 3rd, et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer affects lymph node yield and status without clear implications on outcome: the case for eliminating a metric and using preoperative staging to guide therapy[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(12): 1528-1534.
 27. Chou JF, Row D, Gonen M, et al. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study[J]. *Cancer*, 2010, 116(11): 2560-2570.
 28. Ahmadi O, Stringer MD, Black MA, et al. Clinico-pathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer and impact on survival: analysis of New Zealand Cancer Registry data[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(4): 451-458.
 29. Gonsalves WI, Kanuri S, Tashi T, et al. Clinicopathologic factors associated with lymph node retrieval in resectable colon cancer: a veterans' affairs central cancer registry (VACCR) database analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 104(6): 667-671.
 30. Willaert W, Mareel M, Van De Putte D, et al. Lymphatic spread, nodal count and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(3): 405-413.
 31. Goulart A, Malheiro N, Rios H, et al. Influence of visceral fat in the outcomes of colorectal cancer[J]. *Dig Surg*, 2018, Epub ahead of print.
 32. Martínez-Pérez A, Carra MC, Brunetti F, et al. Pathologic outcomes of laparoscopic vs open mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(4): e165665.
 33. Pędzwiatr M, Małczak P, Mizera M, et al. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes[J]. *Tech Coloproctol*, 2017, 21(8): 595-604.
 34. Shen SS, Haupt BX, Ro JY, et al. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133(5): 781-786.
 35. Norwood MG, Sutton AJ, West K, et al. Lymph node retrieval in colorectal cancer resection specimens: national standards are achievable, and low numbers are associated with reduced survival[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(4): 304-309.
 36. 黄楚卿. 脂肪清除技术提升结肠癌病理分期准确性的临床观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 21(13): 62-64.
HUANG Chuqing. Clinical observation of fat clearance technology in improving the accuracy of colon cancer staging[J]. *Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2015, 21(13): 62-64.
 37. Jass JR, Miller K, Northover JM. Fat clearance method versus manual dissection of lymph nodes in specimens of rectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 1986, 1(3): 155-156.
 38. Münster M, Hanisch U, Tuffaha M, et al. Ex vivo intra-arterial methylene blue injection in rectal cancer specimens increases the lymph-node harvest, especially after preoperative radiation[J]. *World J Surg*, 2016, 40(2): 463-470.
 39. Okada K, Sadahiro S, Ogimi T, et al. Tattooing improves the detection of small lymph nodes and increases the number of retrieved lymph nodes in patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy: A randomized controlled clinical trial[J]. *Am J Surg*, 2018, 215(4): 563-569.
 40. 周争, 王家东, 张永兰, 等. 染料和放射性纳米示踪剂在甲状腺前哨淋巴结探测中作用[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2011, 25(11): 1050-1052.
ZHOU Zheng, WANG Jiadong, ZHANG Yonglan, et al. Evaluation of dye and radioactive nano-tracer in thyroid sentinel lymph node detection[J]. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2011, 25(11): 1050-1052.
 41. 张东方, 牛家峰, 侯蕾蕾. 常用淋巴结示踪剂研究进展[J]. *菏泽医学专科学校学报*, 2015, 27(3): 82-85.
ZHANG Dongfang, NIU Jiafeng, HOU Leilei. Progress in the research of common lymph node tracers[J]. *Journal of Heze Medical College*, 2015, 27(3): 82-85.
 42. Saha S, Bilchik A, Wiese D, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—a multicenter trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(9 Suppl): 94S-98S.
 43. Saha S, Johnston G, Korant A, et al. Aberrant drainage of sentinel lymph nodes in colon cancer and its impact on staging and extent of operation[J]. *Am J Surg*, 2013, 205(3): 302-305; discussion 305-306.

44. Leonard D, Remue C, Orabi NA, et al. Lymph node ratio and surgical quality are strong prognostic factors of rectal cancer: results from a single referral centre[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(6): O175-O184.
45. Zuo ZG, Zhang XF, Hao W, et al. Prognostic value of lymph node ratio in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision[J]. *Medicine*, 2016, 95(9): e2988.
46. Lykke J, Jess P, Roikjaer O, et al. The prognostic value of lymph node ratio in a national cohort of rectal cancer patients[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(4): 504-512.
47. Ahmed S, Leis A, Chandrakanthan S, et al. Regional lymph nodes status and ratio of metastatic to examined lymph nodes correlate with survival in stage IV colorectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(7): 2287-2294.
48. Park IJ, Yu CS, Lim SB, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(11): 3274-3281.
49. Chang KH, Kelly NP, Duff GP, et al. Neoadjuvant therapy does not affect lymph node ratio in rectal cancer[J]. *Surgeon*, 2016, 14(5): 270-273.
50. Fritzmann J, Contin P, Reissfelder C, et al. Comparison of three classifications for lymph node evaluation in patients undergoing total mesorectal excision for rectal cancer[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2018, 403(4): 451-462.

本文引用: 唐诣超, 冯勇. 淋巴结检出数对直肠癌治疗影响的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(8): 1768-1774. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.029

Cite this article as: TANG Yichao, FENG Yong. Research advance on the effect of lymph node yield on rectal cancer treatment[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1768-1774. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.029