

ประเด็นข้อถกเถียงของระบบ TNM สำหรับประเมิน ระยะโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

สมรมาศ กั้นเงิน

Controversies in the TNM staging system for colorectal cancer

Samornmas Kannurn

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University,

Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

E-mail: ksamornm@medicine.psu.ac.th

Songkla Med J 2010;28(4):225-234

บทคัดย่อ

ระบบ Tumours, Nodes และ Metastasis หรือระบบ TNM เป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับประเมินระยะของโรคมะเร็งชนิดต่างๆ รวมทั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดย the American Joint Committee of Cancer (AJCC) และ the International Union Against Cancer (UICC) ได้พยายามปรับปรุงรายละเอียดในแต่ละองค์ประกอบของระบบ TNM อย่างสม่ำเสมอตามหลักฐานงานวิจัยใหม่ๆ ที่มีมากขึ้น อย่างไรก็ตามระบบ TNM ในปัจจุบันยังมีบางประเด็นปัญหาที่ต้องการคำอธิบายเพิ่มเติม อันอาจนำไปสู่การปรับปรุงบางส่วนหรือเปลี่ยนแปลงรายละเอียดเดิมทั้งหมด ดังที่ได้เคยปรากฏในการจัดทำระบบ TNM ฉบับที่ผ่านมา ทั้งนี้เพื่อลดความสับสนในการนำไปใช้ในการประเมินระยะโรคของผู้ป่วย อันอาจนำไปสู่การประเมินที่ต่ำหรือสูงกว่าความเป็นจริงและทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม

คำสำคัญ: ปัจจัยพยากรณ์, มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง, ระบบ TNM

Abstract

The Tumours, Nodes and Metastasis (TNM) staging system has been widely used to evaluate the stages of many cancers including colorectal cancer. One advantage of the TNM staging system is that it is revised continuously by the American Joint Committee of Cancer (AJCC)

and the International Union Against Cancer (UICC) based on new evidence as it becomes available. The system still has some deficiencies and is being continually tested for the relevance of any questionable practices. Partial modification or even the complete change of some definitions are to be expected as such revisions continue. The goal is to minimize doubt that could lead to inappropriate treatment in patients from either underestimation or overestimation of cancer stages.

Key words: colorectal cancer, prognosis, TNM system

บทนำ

ระยะของโรคเป็นปัจจัยพยากรณ์ (prognostic factor) ที่สำคัญที่สุดของโรคมะเร็งชนิดต่างๆ โดยช่วยบ่งชี้และจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดผลลัพธ์จากโรคที่แตกต่างกัน ซึ่งโดยทั่วไปหมายถึงอัตราการรอดชีพ และอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค รวมทั้งยังเป็นข้อมูลสำหรับวางแผนการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ระบบการประเมินระยะ (staging system) ของโรคมะเร็งที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน ได้แก่ ระบบ Tumour, Nodes และ Metastasis หรือระบบ TNM ซึ่งเสนอโดย the American Joint Committee of Cancer (AJCC) และ the International Union Against Cancer (UICC) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 และได้รับการปรับปรุงอย่างต่อเนื่องตามหลักฐานการศึกษาที่เพิ่มมากขึ้น ระบบ TNM ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันคือ ระบบ TNM ฉบับที่ 6 ปี พ.ศ. 2545¹ และเมื่อวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ที่ผ่านมา the AJCC ได้จัดทำหนังสือระบบ TNM ฉบับที่ 7 ขึ้นใหม่ และกำหนดให้ใช้ประเมินระยะในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 เป็นต้นไป²

การประเมินระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง อาจกระทำได้ 2 วิธีใหญ่ๆ คือ (1) การประเมินระยะทางคลินิก (clinical staging) โดยอาศัยข้อมูลจากการตรวจร่างกาย การส่องกล้องตรวจลำไส้ และการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ทางรังสีวิทยา และ (2) การประเมินระยะทางพยาธิวิทยา (pathological staging) ซึ่งเป็นการตรวจชิ้นเนื้อลำไส้ส่วนที่เป็นมะเร็งหลังจากผ่าตัดออกจากตัวผู้ป่วยแล้ว วิธีนี้มีความถูกต้องและน่าเชื่อถือมากกว่า การประเมินระยะทางคลินิก อย่างไรก็ตามการประเมินระยะทางคลินิกยังคงมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดเอามะเร็งออกได้

แม้ว่าการประเมินระยะทางพยาธิวิทยาโดยอ้างอิงหลักการของระบบ TNM (ตารางที่ 1 และ 2) จะเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง แต่ในความเป็นจริงแล้วยังคงมีความสับสนและข้อถกเถียงในบางองค์ประกอบของระบบ TNM อันอาจนำมาซึ่งการประเมินระยะที่คลาดเคลื่อน ไม่ว่าจะเป็นการประเมินระยะของโรคต่ำหรือสูงกว่าความเป็นจริง ยังผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสมตามระยะจริงของโรค

ตารางที่ 1 ความหมายของ T(umour) N(odes) และ M(etastasis) ตามระบบ TNM ฉบับที่ 6

Primary tumor (T)

Tx	Primary tumor can not be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria (intramucosal carcinoma)
T1	Tumor invades submucosa

ตารางที่ 1 (ต่อ)

T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues (<i>Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues</i>) <ul style="list-style-type: none"> - T3a-minimal invasion: < 1 mm beyond the border of the muscularis propria - T3b-slight invasion: 1-5 mm beyond the border of the muscularis propria - T3c-moderate invasion: > 5-15 mm beyond the border of the muscularis propria - T3d-extensive invasion: > 15 mm beyond the border of the muscularis propria
T4	Tumor directly invades other organs or structures (T4a) and/or perforates the visceral peritoneum (T4b) <ul style="list-style-type: none"> - T4a-Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum - T4b-Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures
Regional lymph node (N)	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes
N1a	<i>Metastasis in one regional lymph node</i>
N1b	<i>Metastasis in 2-3 regional lymph nodes</i>
N1c	<i>Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis</i>
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
N2a	<i>Metastasis in 4-6 regional lymph nodes</i>
N2b	<i>Metastasis in seven or more regional lymph nodes</i>
Distant metastasis (M)	
Mx	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	<i>Metastasis confined to one organ or site(e.g., liver, lung, ovary, nonregional node)</i>
M1b	<i>Metastases in more than one organ/site or the peritoneum</i>

ตัวเอน: คำจำกัดความที่เปลี่ยนแปลงตามระบบ TNM ฉบับที่ 7

ตารางที่ 2 ระบบ TNM ฉบับที่ 6 Dukes และ MAC สำหรับการประเมินระยะโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

Stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	No	Mo	-	-
I	T1	No	Mo	A	A
	T2	No	Mo	A	B1
IIA	T3	No	Mo	B	B2
IIB	T4	No	Mo	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	Mo	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	Mo	C	C2/C3
IIIC	Any T	N2	Mo	C	C1/C2/C3
IV	Any T	Any N	M1	-	D

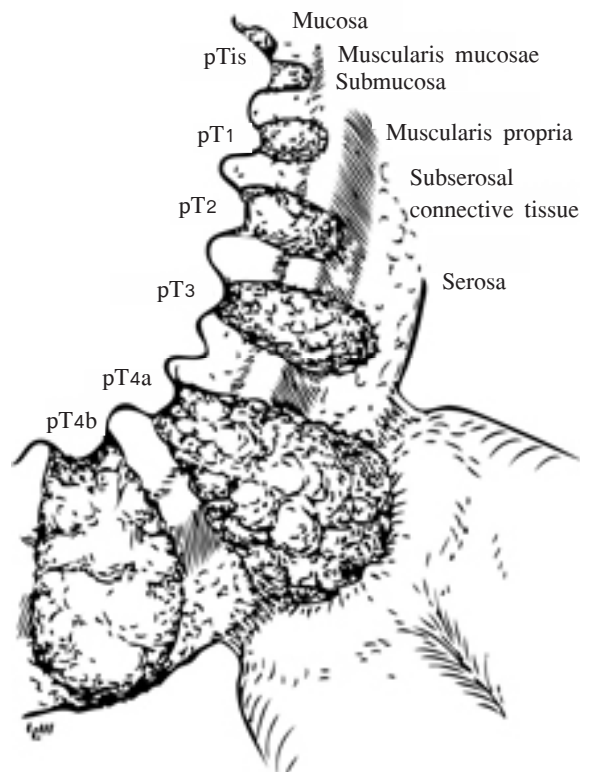
MAC = modified Astler-Coller classification

การทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้ ผู้นิพนธ์ประสงค์ที่จะรวบรวมและชี้ให้เห็นประเด็นดังกล่าว เพื่อเป็นข้อพึงสังเกตในการนำข้อมูลการประเมินระยะของระบบ TNM ไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย และเพื่อสร้างความเข้าใจที่ตรงกันระหว่างแพทย์สาขาต่างๆ ให้มากขึ้น โดยยึดประเด็นอภิปรายตามระบบ TNM ฉบับที่ 6 เป็นหลัก พร้อมทั้งกล่าวถึงระบบ TNM ฉบับที่ 7 ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น

1. สถานะการลุกลามเฉพาะที่ของมะเร็ง (T stage) (รูปที่ 1)

1.1 มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ Tis มีขอบเขตแคไหน

ในความหมายทั่วไปของมะเร็งระยะ carcinoma in situ (CIS) หมายถึง มะเร็งที่เกิดขึ้นที่เซลล์เยื่อของอวัยวะส่วนต่างๆ ของร่างกายโดยยังไม่มี การลุกลามเกินกว่าชั้น basement membrane แต่ CIS ในความหมายของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่กำหนดโดยระบบ TNM นั้น หมายความว่ารวมถึงมะเร็งที่ลุกลามผ่านชั้น basement membrane เข้าไปในชั้น lamina



รูปที่ 1 แสดงสถานะการลุกลามเฉพาะที่ของมะเร็ง (T stage) ระยะต่างๆ

propria ของชั้นเยื่อบุผิว (mucosa) แต่ยังไม่ทะลุผ่าน muscularis mucosae ซึ่งเป็นชั้นกล้ามเนื้อเรียบบางๆ ที่แบ่งชั้นเยื่อบุผิวออกจากชั้นใต้เยื่อบุผิว เนื่องจากในชั้นเยื่อบุผิวของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงไม่มีหลอดเลือด ทำให้มะเร็งระยะ CIS ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ลุกลามชั้น lamina propria ไม่มีความเสี่ยงต่อการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง แตกต่างจากมะเร็งระยะ T1 ที่พบการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 9³ แต่กระนั้นก็ตาม คณะทำงานด้านโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ the AJCC แนะนำให้แยกมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ Tis ออกเป็น (1) Tie หมายถึง มะเร็งระยะ CIS ที่ไม่ลุกลามชั้น basement membrane (high-grade dysplasia/intraepithelial carcinoma) และ (2) Tim หมายถึง มะเร็งระยะ CIS ที่ลุกลามชั้น lamina propria (intramucosal carcinoma) ทั้งนี้เพื่อป้องกันการสับสนระหว่างมะเร็งระยะ CIS ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง กับมะเร็งระยะ CIS ของอวัยวะอื่นๆ⁴

1.2 มะเร็งระยะ T1 อย่างเดียวหรือ T1a และ T1b

การศึกษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เกิดขึ้นบนติ่งเนื้อ (polyp) และได้รับการผ่าตัดแบบเอาติ่งเนื้อออกทั้งหมด (polypectomy) พบว่า มะเร็งระยะ T1 ที่ตรวจพบการลุกลามหลอดเลือดและ/หรือหลอดนำน้ำเหลืองมีความเสี่ยงต่อการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและตับ ตามลำดับ การวิเคราะห์แบบ pooled-data ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เกิดบนติ่งเนื้อจำนวน 1,900 รายจาก 31 รายงานการวิจัย พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ T1 ที่ตรวจพบการลุกลามหลอดเลือดมีความเสี่ยงต่อการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองถึง 7 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งระยะเดียวกันที่ปราศจากการลุกลามหลอดเลือด⁵ ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดลำไส้เพิ่มเติมนอกเหนือจากตัดเอาเฉพาะติ่งเนื้อออกแต่เพียงอย่างเดียว⁶ the American Joint Committee on Cancer Prognostic factors Consensus Conference จึงแนะนำว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ T1 ควรจำแนกออกเป็น (1) T1a

เมื่อตรวจไม่พบการลุกลามหลอดเลือดและหลอดนำน้ำเหลือง และ (2) T1b เมื่อตรวจพบการลุกลามหลอดเลือดและ/หรือหลอดนำน้ำเหลือง⁴

1.3 ทำไมต้องมี T3a vs. T3b vs. T3c vs. T3d

ระบบ TNM ฉบับที่ 6 มีความพยายามที่จะจำแนกมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ T3 ออกเป็นระยะย่อยๆ โดยแนะนำให้ประเมินขนาดความลึกของมะเร็งที่ลุกลามผ่านชั้นนอกสุดของผนังกล้ามเนื้อลำไส้เข้าไปยังชั้นเนื้อเยื่อไขมันรอบลำไส้ใหญ่/ไส้ตรงและเสนอเป็น (1) T3a น้อยกว่า 1 มิลลิเมตร (2) T3b ตั้งแต่ 1 มิลลิเมตร แต่ไม่เกิน 5 มิลลิเมตร (3) T3c มากกว่า 5 มิลลิเมตร แต่ไม่เกิน 15 มิลลิเมตร และ (4) T3d มากกว่า 15 มิลลิเมตร เนื่องจากมีหลักฐานพบว่าความลึกของมะเร็งระยะ T3 ที่ลุกลามไปยังชั้นเนื้อเยื่อไขมันรอบลำไส้ใหญ่/ไส้ตรงมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย⁷ อย่างไรก็ตาม การประเมินดังกล่าวค่อนข้างละเอียดและถือปฏิบัติได้ยาก จึงมีคำแนะนำเพิ่มเติมว่ากรณีที่ต้องการประเมินระยะย่อยของมะเร็งระยะ T3 สามารถกระทำได้โดยจำแนกระยะย่อยออกเป็นแค่ 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่ มะเร็งระยะ T3 ที่ขนาดความลึกของมะเร็งที่ทะลุผ่านชั้นนอกสุดของผนังกล้ามเนื้อลำไส้เล็กน้อยกว่า 5 และมากกว่า 5 มิลลิเมตร ตามลำดับ การศึกษาของ Merkel และคณะ⁷ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งไส้ตรงระยะ T3 จำนวน 853 ราย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะ T3 ที่ขนาดความลึกของมะเร็งที่ทะลุผ่านชั้นนอกสุดของผนังกล้ามเนื้อลำไส้เล็กน้อยกว่า 5 และมากกว่า 5 มิลลิเมตร มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ของมะเร็งเท่ากับร้อยละ 10.4 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 6.0-14.6) และ 26.3 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 20.6-31.6) ตามลำดับ และอัตราการรอดชีพ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 85.4 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 80.6-90.5) และ 54.1 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 48.5-60.5) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ขนาดความลึกนี้ยังมีได้เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป อีกทั้งบางการศึกษาได้กำหนดขนาดความลึกในการแบ่งระยะย่อยของมะเร็งระยะ T3 ขึ้นมาเอง อาทิ การศึกษาของ Yoshida

และคณะ⁹ พบว่า ขนาดความลึกของมะเร็งที่ลุกลามผ่านชั้นนอกสุดของผนังกล้ามเนื้อลำไส้ที่ 4 มิลลิเมตร มีความสามารถในการจำแนกการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งไส้ตรงระยะ T3 ได้ดีกว่า โดยมี hazard ratio ของระยะปลอดโรคเท่ากับ 2.07 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 1.27-3.83, $p = 0.008$)

1.4 T4a vs. T4b จำเป็นมากน้อยแค่ไหน

ระบบ TNM ฉบับที่ 6 ยังแบ่งระยะโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะ T4 ออกเป็นระยะย่อยกล่าวคือ (1) T4a เมื่อมะเร็งลุกลามไปยังส่วนของอวัยวะหรืออวัยวะใกล้เคียง อาทิ มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วน transverse ลุกลามไปยังลำไส้ใหญ่ส่วน ascending และ (2) T4b เมื่อมะเร็งลุกลามขึ้น visceral peritoneum รวมถึงลำไส้ที่แตกเนื่องจากมะเร็ง การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการลุกลามขึ้น visceral peritoneum เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคจากการวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย โดยผู้ป่วยมะเร็งระยะ T4b มีระยะเวลารอดชีพที่สั้นกว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะ T4a โดยมีค่ากลางของระยะเวลารอดชีพที่ 46.2 และ 58.2 เดือน ตามลำดับ⁹ การประเมินว่ามะเร็งระยะ T4 มีการลุกลามขึ้น visceral peritoneum หรือไม่นั้น ต้องยอมรับว่าขึ้นอยู่กับพยาธิแพทย์ผู้ทำการตรวจชิ้นเนื้อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นอย่างมาก และมีหลักฐานที่พอเชื่อได้ว่า สัดส่วนของมะเร็งระยะ T4b น่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง โดยการศึกษาของ Zeng และคณะ¹⁰ ที่ทำการศึกษากายวิภาควิทยาโดยการขูดบริเวณผิวหนังด้านนอกของมะเร็งลำไส้ระยะ T3 ในส่วนที่มี visceral peritoneum คลุมพบว่ามะเร็งถึงร้อยละ 26 ที่ตรวจพบเซลล์มะเร็งจากการตรวจด้วยวิธีดังกล่าว และน่าจะแสดงถึงมะเร็งระยะ T4b มากกว่า¹¹ แม้ว่าการแบ่งระยะย่อยของมะเร็งระยะ T4 ยังคงมีข้อถกเถียงว่าจำเป็นจริงหรือไม่ ในระบบ TNM ฉบับที่ 7 ได้กำหนดชัดเจนให้มีการจัดแบ่งมะเร็งระยะ T4 ออกเป็น T4a หมายถึง มะเร็งที่ลุกลามทะลุขึ้น visceral peritoneum และมะเร็งระยะ T4b หมายถึง มะเร็งที่ลุกลามไปยังส่วนของอวัยวะหรืออวัยวะข้างเคียง โดยอ้างอิงข้อมูลการติดตามผู้ป่วยของสถาบันมะเร็ง

แห่งชาติประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งระยะ T4a ตามคำนิยามใหม่มีอัตราการรอดชีพ 5 ปีสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะ T4b เมื่อเปรียบเทียบสถานะของต่อมน้ำเหลือง (N stage) ที่เท่ากัน² สังเกตว่าระยะย่อยของมะเร็งระยะ T4 ในระบบ TNM ฉบับที่ 7 นั้นสลับกันกับระยะย่อยของมะเร็งระยะ T4 ในระบบ TNM ฉบับที่ 6

2. สถานะของต่อมน้ำเหลือง (N stage)

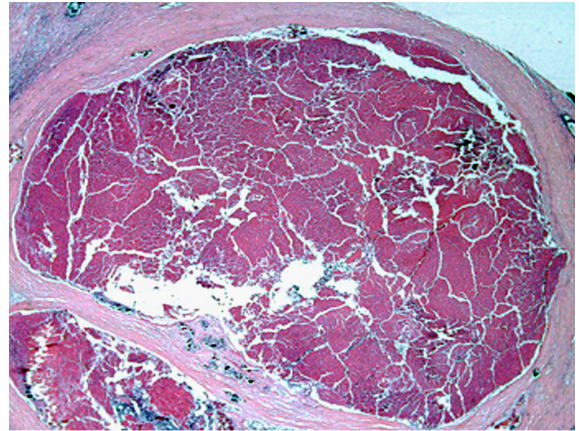
สถานะของต่อมน้ำเหลืองเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในการกำหนดระยะของระบบ TNM และเลือกวิธีการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ให้กับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง รวมถึงการพยากรณ์โรค โดยผู้ป่วยมะเร็งระยะ N1 และ N2 มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 66 และร้อยละ 37¹² ตามลำดับ ต่อมน้ำเหลืองที่ถูกประเมินนั้นต้องเป็นต่อมน้ำเหลืองบริเวณก้อนมะเร็ง (regional lymph node) และต้องตรวจพบเซลล์มะเร็งภายในต่อมน้ำเหลืองเท่านั้น กรณีที่พบเซลล์มะเร็งในหลอดน้ำเหลืองเข้าของต่อมน้ำเหลืองยังไม่จัดว่าเป็นการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลือง the AJCC และ UICC ได้จำแนกขนาดการกระจายของมะเร็งที่ตรวจพบในต่อมน้ำเหลืองออกเป็น (1) isolated tumor cells (ITCs) หมายถึง หย่อมของเซลล์มะเร็งที่ขนาดไม่เกิน 0.2 มิลลิเมตร ซึ่งยังจัดให้อยู่ในระยะ No (2) micrometastasis หมายถึง หย่อมของมะเร็งที่ขนาดใหญ่กว่า 0.2 มิลลิเมตร แต่ไม่เกิน 2 มิลลิเมตร และ (3) macrometastasis หมายถึง หย่อมของมะเร็งที่ขนาดใหญ่กว่า 2 มิลลิเมตร กรณีที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองแบบ macrometastasis จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบหย่อมของมะเร็งแบบ micrometastasis และ ITCs จะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนสถานะของต่อมน้ำเหลือง ยกเว้นกรณีที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองแบบ micrometastasis อย่างเดียวให้จัดเป็นมะเร็งระยะ N1 ยกเว้นหย่อม micrometastasis ที่ตรวจพบโดยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีให้จัดเป็นมะเร็งระยะ No¹³

2.1 Lymph node metastasis vs. nodule of vascular invasion

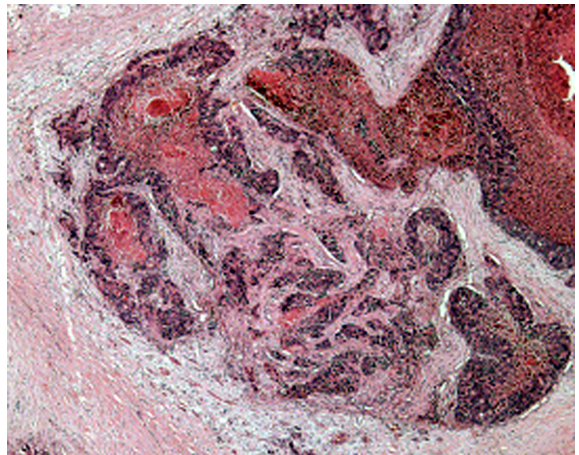
ระบบ TNM ฉบับที่ 5 และที่ 6 ให้ความหมายของห้อยอมมะเร็งที่พบในเนื้อเยื่อรอบลำไส้ (pericolonic tumor deposits: PTDs) ที่แตกต่างกัน โดยระบบ TNM ฉบับที่ 5 กำหนดให้ PTDs ที่มีขนาดใหญ่เกินกว่า 3 มิลลิเมตร หมายถึง การกระจายของมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง (N1) ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจำนวนหนึ่งถูกจัดอยู่ในระยะที่ III แทนระยะที่ II และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเกินความจำเป็น รวมทั้งไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่า PTDs ที่ขนาดใหญ่กว่า 3 มิลลิเมตรนั้น เป็นต่อมน้ำเหลืองจริงหรือไม่ ทำให้ PTDs ตามความหมายของระบบ TNM ฉบับที่ 5 ถูกยกเลิกไป

ในทางตรงกันข้าม ระบบ TNM ฉบับที่ 6 อาจยิ่งสร้างความสับสนมากขึ้นในการประเมิน PTDs ทั้งนี้เนื่องจากระบบ TNM ฉบับที่ 6 ได้แบ่ง PTDs ตามลักษณะรูปร่าง (contour) ออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ PTDs ที่มีขอบเรียบให้หมายถึงการกระจายของมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง (รูปที่ 2) ส่วน PTDs ที่ขอบไม่เรียบให้หมายถึงการลุกลามของมะเร็งในหลอดเลือด (รูปที่ 3) และให้ระบุเป็น V1 (microscopic vascular invasion) หรือ V2 (gross macroscopic vascular invasion) เพิ่มหลังสถานะ T ของมะเร็ง อย่างไรก็ตาม การจำแนก PTDs ที่พบว่าเป็นแบบขอบเรียบหรือขอบไม่เรียบขึ้นอยู่กับปัจจัยบุคคล มีค่าความสอดคล้องของความเห็น (kappa overall agreement) ระหว่างพยาธิแพทย์ต่ำเพียง 0.36¹⁴ และยังไม่ทราบว่า PTDs ที่แสดงทั้งสองลักษณะอย่างควรจัดอยู่ใน PTDs ชนิดใด อีกทั้งไม่มีหลักฐานใดๆ ที่ยืนยันได้ว่า PTDs ที่ขอบไม่เรียบนั้นเป็นการลุกลามของมะเร็งในหลอดเลือด เพราะอาจเป็นการลุกลามรอบๆ เส้นประสาท¹⁵ (รูปที่ 4) หรือการลุกลามของมะเร็งออกนอกต่อมน้ำเหลือง (perinodal extension) ก็ได้ การศึกษาจากฝั่งยุโรปจึงยังเชื่อว่า PTDs ตามความหมายที่ปรากฏในระบบ TNM ฉบับที่ 5 น่าจะมีความน่าเชื่อถือและมีนัยมากกว่า เนื่องด้วย

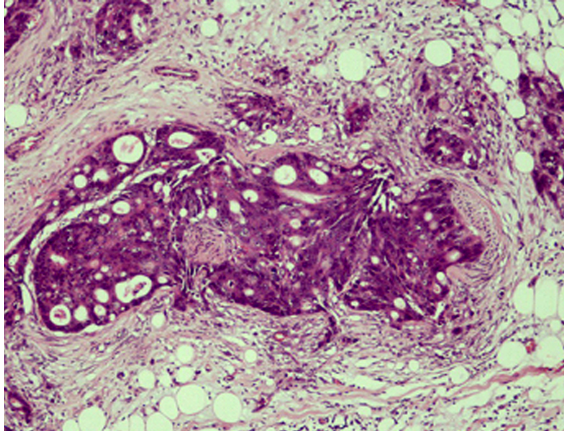
การวัดขนาดมีความเป็นปัจเจกบุคคลน้อยกว่าการประเมินขอบของ PTDs ว่าเรียบหรือไม่เรียบ



รูปที่ 2 ลักษณะของ pericolonic tumor deposits ที่ขอบนอกเรียบและถูกกำหนดให้เป็นการกระจายของมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองตามนิยามของระบบ TNM ฉบับที่ 6 สังเกตว่าไม่มีเนื้อเยื่อที่บอบกว่าเป็นต่อมน้ำเหลืองเดิมเหลืออยู่เลย



รูปที่ 3 ลักษณะของ pericolonic tumor deposits ที่ขอบนอกไม่เรียบและถูกกำหนดให้เป็นการลุกลามของมะเร็งในหลอดเลือดตามนิยามของระบบ TNM ฉบับที่ 6



รูปที่ 4 การลุกลามของมะเร็งในเส้นประสาท สังเกตว่ามีขอบนอกไม่เรียบเช่นเดียวกันกับการลุกลามของมะเร็งในหลอดเลือด

แม้แต่ในระบบ TNM ฉบับที่ 7 เองก็ยังคงมีความคลุมเครือในคำนิยามของ PTDs ซึ่งเปลี่ยนมาใช้คำว่า Tumor Deposits หรือ TD แทน กล่าวคือ ในระบบ TNM ฉบับนี้ ยอมรับว่า TD อาจเป็นได้ทั้งหอยมการกระจายของมะเร็งที่ไม่ติดต่อกับก้อนมะเร็งหลัก (discontinuous spread) การกระจายของมะเร็งในหลอดเลือดที่มีการลุกลามออกภายนอก หรือการแทนที่ทั้งหมดของมะเร็งในต่อมน้ำเหลือง แต่มีได้กล่าวถึงการจำแนกกว่าให้ยึดลักษณะหรือขนาดของหอยม TD หรือไม่ ในการวินิจฉัย กรณีที่วินิจฉัยว่า TD ดังกล่าวนั้นไม่ใช่การแทนที่ทั้งหมดของมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองให้ถือเป็นมะเร็งระยะ N1c (ตารางที่ 1) ในทางตรงกันข้าม กรณีที่ TD นั้นเป็นการกระจายของมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองให้จัดเป็นมะเร็งระยะ N1/N2 ตามจำนวนของต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็ง

2.2 Magic number ของจำนวนต่อมน้ำเหลือง

จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบในชิ้นเนื้อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย อาทิ อายุของผู้ป่วย ตำแหน่งของมะเร็ง เทคนิคการผ่าตัด และ

เทคนิคที่ใช้ในการตรวจหาต่อมน้ำเหลือง จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่น้อยที่สุดที่ควรได้รับการตรวจหาการกระจายของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงตามข้อแนะนำของ the AJCC และ IUCC คือ 12 ต่อมน ซึ่งมีที่มาจากการศึกษาของ Rotto และคณะ¹⁶ ที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงร้อยละ 8 มีระยะของโรคต่ำกว่าความเป็นจริง กรณีที่ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองได้น้อยกว่า 12 ต่อมน ซึ่งก่อให้เกิดข้อสงสัยกรณีที่พยาธิแพทย์ตรวจหาต่อมน้ำเหลืองได้น้อยกว่า 12 ต่อมน ดังนั้น the AJCC จึงมีการทบทวนและให้ข้อเสนอใหม่ว่า จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ควรได้รับการตรวจหาการกระจายของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงคือ อย่างน้อย 7-14 ต่อมน¹⁷ อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติโดยทั่วไปของพยาธิแพทย์ยังคงยึดถือจำนวนต่อมน้ำเหลือง 12-15 ต่อมน เป็นจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่น้อยที่สุดที่ควรได้รับการตรวจหาการกระจายของมะเร็ง ยกเว้นในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ T1 หรือ T2 และมะเร็งไส้ตรงที่อาจตรวจหาต่อมน้ำเหลืองได้น้อยกว่า 12 ต่อมน การศึกษาของ Puztaszeri และคณะ¹⁸ พบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบในมะเร็งระยะ T3 และ T4 มากกว่าจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบในมะเร็งระยะ T1 และ T2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอยู่ที่ 19.5 และ 15 ต่อมน ตามลำดับ อย่างไรก็ตามตามจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่น้อยที่สุดที่ควรได้รับการตรวจหาการกระจายของมะเร็งในแต่ละการศึกษา ยังคงมีจำนวนแตกต่างกันตั้งแต่ 6-17 ต่อมน^{12,19,20}

2.3 Cut point ของจำนวนต่อมน้ำเหลืองใน N1 และ N2 ควรเป็นเท่าไร

จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งเป็นปัจจัยสำหรับแบ่งมะเร็ง N1 และ N2 ออกจากกัน โดยกรณีที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 1-3 ต่อมน จัดเป็นมะเร็งระยะ N1 ส่วนกรณีที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป จัดเป็นมะเร็งระยะ N2 ซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยมะเร็งระยะ N1

และ N2 มีอัตราการรอดชีพ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 66 และร้อยละ 37 ตามลำดับ²¹ แต่ในรายงานการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าจุดตัดอื่นๆ ซึ่งมีตั้งแต่ 3 จนถึง 6 น่าจะมีนัยสำคัญและจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มตามการพยากรณ์โรคได้ดีกว่า อาทิ การศึกษาที่ใช้จุดตัดที่ต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ไม่เกิน 4 ต่อมน และตั้งแต่ 5 ต่อมนขึ้นไป พบว่าอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างชัดเจน โดยผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 4 ต่อมน มีอัตราการรอดชีพร้อยละ 60 เปรียบเทียบกับอัตราการรอดชีพร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 5 ต่อมนขึ้นไป²¹

ในระบบ TNM ฉบับที่ 7 ได้จำแนกมะเร็งระยะ N1 และระยะ N2 ออกเป็น N1a เมื่อตรวจพบการกระจายในต่อมน้ำเหลืองเพียง 1 ต่อมน และ N1b หมายถึง มะเร็งที่ตรวจพบการกระจายในต่อมน้ำเหลือง 2-3 ต่อมน มะเร็งระยะ N2a หมายถึง มะเร็งที่ตรวจพบการกระจายในต่อมน้ำเหลือง 4-6 ต่อมน และมะเร็งระยะ N2b เมื่อตรวจพบการกระจายของมะเร็งในต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 7 ต่อมนขึ้นไป²

2.4 จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งหรือสัดส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งต่อจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยพยากรณ์ของต่อมน้ำเหลืองกับอัตราการรอดชีพในมะเร็งชนิดต่างๆ อาทิ มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับอ่อนพบว่าสัดส่วนของต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งต่อจำนวนต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด หรือ metastatic lymph node ratio (LNR) มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพและระยะปลอดโรค โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มี LNR ต่ำ มีอัตราการรอดชีพที่ดีกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มี LNR สูงกว่า^{22,23} การศึกษา LNR ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงโดย Schumacher และคณะ²⁴ ซึ่งทำการศึกษา

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจำนวน 232 ราย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีค่า LNR ต่ำกว่า 0.08 มีอัตราการรอดชีพและระยะปลอดโรคดีกว่าผู้ป่วยมะเร็งที่มีค่า LNR ตั้งแต่ 0.08 ขึ้นไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามค่า LNR ยังไม่มีข้อสรุปว่าควรเป็นเท่าใด เนื่องจากมีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย รวมถึงในแต่ละระยะและชนิดด้วย

2.5 จำนวนต่อมน้ำเหลือง vs. ระดับของต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็ง

ในประเทศญี่ปุ่นได้มีความพยายามในการจัดแบ่งสถานะของต่อมน้ำเหลืองโดยใช้ระดับของต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งแทนจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็ง โดย the Japanese General Rules for Clinical and Pathologic Studies on Cancers of the Colon, Rectum, and Anus (JGR) ได้กำหนดระดับของต่อมน้ำเหลืองไว้เป็น 3 ระดับ ได้แก่ (1) ต่อมน้ำเหลืองในเนื้อเยื่อรอบลำไส้ (pericolonic lymph node) (2) ต่อมน้ำเหลืองกลางที่กระจายตามหลอดเลือดหลักที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง (intermediate lymph node along the major named vessel supplying the tumor) และ (3) ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ ณ จุดต้นกำเนิดของหลอดเลือดหลัก (lymph node around the origin of a main artery) การศึกษาของ Shida และคณะ²⁵ สนับสนุนว่าระดับของต่อมน้ำเหลืองมีความสามารถในการจำแนกความแตกต่างของการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยได้ดีกว่าการใช้จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็ง กล่าวคือ อัตราการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองระดับที่ I และระดับที่ II แตกต่างกันที่ร้อยละ 70 และร้อยละ 40 ตามลำดับ²⁵ แต่ในภายหลังได้มีการศึกษาเพิ่มทั้งในญี่ปุ่นและประเทศแถบตะวันตกและฟิลิปปินส์ได้ว่า จำนวนของต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบการกระจายของมะเร็งยังคงเป็นปัจจัยที่ดีที่สุดในการบอกสถานะการกระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง²⁶ ปัจจุบัน the JGR ได้ยอมรับการใช้จำนวนต่อมน้ำเหลืองตามระบบ TNM ในการบอกสถานะของต่อมน้ำเหลืองแล้วเช่นกัน

3. สถานะการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น (M stage)

ข้อกำหนดของระยะ M1 ในระบบ TNM นั้นหมายถึง มะเร็งที่ตรวจพบใน (1) ต่อมน้ำเหลืองที่ไม่ใช่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณก้อนมะเร็ง (non-regional lymph node) (2) เนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่อยู่ไกลออกไป และ (3) เยื่อหุ้ม (peritoneum) ของอวัยวะอื่นๆ ในช่องท้อง รวมถึงการตรวจพบเซลล์มะเร็งในน้ำช่องท้อง (peritoneal fluid) ในหลอดน้ำเหลืองที่อยู่ไกลออกไป และที่ omentum ยกเว้น (1) isolated tumor cells (ITCs) ที่พบในไขกระดูกหรืออวัยวะอื่นๆ และ (2) มะเร็งที่พบในชั้นเยื่อหุ้มหรือชั้นใต้เยื่อหุ้มของลำไส้ที่อยู่บริเวณใกล้เคียงที่เรียกว่า satellite lesion สังเกตได้ว่าการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงแต่เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถบอกสถานะการกระจายของมะเร็งได้ เชื่อว่ามะเร็งระยะ M0 สามารถบอกได้จากการผ่าตัดตรวจพิสูจน์ศพเท่านั้น อย่างไรก็ตามในระบบ TNM ฉบับที่ 7 ได้จำแนกระยะ M1 ย่อยลงไปอีกโดยกำหนดให้ M1a หมายถึง มะเร็งที่กระจายไปยังส่วนของอวัยวะหรืออวัยวะของร่างกายเพียงตำแหน่งเดียว และ M1b หมายถึง มะเร็งที่กระจายไปยังส่วนของอวัยวะหรืออวัยวะของร่างกายมากกว่า 1 ตำแหน่ง

สรุป

แม้ว่าการประเมินระยะของโรคตามระบบ TNM จะเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญที่สุดในการพยากรณ์โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง แต่จะเห็นได้ว่ายังมีรายละเอียดปลีกย่อยที่ยากต่อการนำไปปฏิบัติและในบางประเด็นยังคงมีความสับสน แม้ว่าจะได้รับการปรับปรุงและจัดทำขึ้นใหม่แล้วก็ตาม การปรับเปลี่ยนการประเมินระยะตามระบบ TNM ที่ปรับปรุงขึ้นใหม่มีข้อพึงระวัง กล่าวคือ ผู้ป่วยบางรายอาจมีระยะของโรคที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ทำให้ผู้ป่วยเสียประโยชน์ในการรับการรักษา หรือเข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิกของการรักษาใหม่ๆ รวมทั้งเกิดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลในทะเบียนมะเร็งก็เป็นได้

ฉะนั้น การนำระบบ TNM ไปใช้คงต้องพิจารณาร่วมกันระหว่างพยาธิแพทย์ผู้ประเมินและแพทย์ผู้ใช้ ข้อมูลดังกล่าวในการตัดสินใจการรักษาผู้ป่วย รวมทั้งพึงระวังในประเด็นที่ยังคงเป็นข้อถกเถียงอันอาจส่งผลให้ระยะโรคของผู้ป่วยไม่ตรงกับความเป็นจริง และทำให้การรักษาได้ประสิทธิภาพไม่เต็มที่

เอกสารอ้างอิง

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID, editors. AJCC Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002;113-23.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer; 2010;143-64.
3. Tanaka S, Yokota T, Saito D, et al. Clinico-pathologic features of early rectal carcinoma and indications for endoscopic treatment. Dis Colon Rectum 1995;38:959-63.
4. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000;88:1739-57.
5. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. Dis Colon Rectum 2005;48:1588-96.
6. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? Gastroenterology 1986;91:419-27.
7. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. Int J Colorectal Dis 2001;16:298-304.
8. Yoshida K, Yoshimatsu K, Otani T, et al. The depth of tumor invasion beyond the outer border of the muscularis propria as a prognostic factor for T3 rectal/rectosigmoid cancer. Anticancer Res 2008; 28:1773-8.
9. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer:

- a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112:1096-102.
10. Zeng Z, Cohen AM, Hajdu S. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer* 1992;70: 737-40.
 11. Ludeman L, Shepherd NA. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* 2005;47:123-31.
 12. Wong JA, Severino R, Honnebier RM, et al. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-900.
 13. Smith AJ, Driman DK, Spithoff K, et al. Optimization of surgical and pathological quality performance in radical surgery for colon and rectal cancer: margins and lymph nodes guideline recommendations. *Evid Based [serial on the Internet]*. 2008 Apr [cited 2008 Dec 14]. Available from: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc17-4s.pdf>
 14. Quirke P, Williams GT, Ectors N, et al. The future TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol* 2007;8:651-7.
 15. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinoma: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-38.
 16. Rotto C, Sofo L, Ippoliti M, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42:143-58.
 17. Sobin LH. TNM classification: clarification of number of regional lymph nodes for pN0. *Br J Cancer* 2001;85:780 (letter).
 18. Puztaszeri M, Matter M, Kuonen A, et al. Nodal staging in colorectal cancer: should distant lymph nodes be recovered in surgical specimens?. *Hum Pathol* 2009;40:552-7.
 19. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.
 20. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-89.
 21. Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, et al. Prognostic of node positive colon cancer. *Cancer* 1991; 67:1859-61.
 22. van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, et al. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:481-9.
 23. Berger AC, Watson JC, Ross EA, et al. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70:235-40.
 24. Schumacher P, Dineen S, Barnett C, et al. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. *Am J Surg* 2007;194:827-32.
 25. Shida H, Ban K, Matsumoto M, et al. Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1046-50.
 26. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, et al. Number of lymph nodes 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.