

Intérêt pronostique de l'extension extra-capsulaire dans les ganglions métastatiques des cancers colorectaux

Extracapsular involvement in nodal metastasis as a prognostic factor in colorectal cancer

Dhouha Bacha¹, Zeineb Mzoughi², Oussama Belkacem¹, Salsabil Rejaibi³, Ahlem Lahmar¹, Lassad Gharbi², Saadia Bouraoui¹

1-Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Mongi Slim, La Marsa

2- Service de chirurgie générale, Hôpital Mongi slim

3-Service d'Epidémiologie et de Médecine communautaire,
Faculté de Médecine de Tunis / Université Tunis El Manar

RÉSUMÉ

Introduction : L'extension extra-capsulaire (EEC) dans les ganglions métastatiques a été considérée comme un facteur pronostique dans plusieurs néoplasies. Dans les cancers colorectaux (CCR), les publications sont rares et la valeur prédictive de ce paramètre n'est pas encore clairement établie.

Objectifs : De déterminer l'incidence de l'EEC dans les ganglions métastatiques des adénocarcinomes colorectaux (ACR), rechercher une corrélation avec d'autres facteurs clinico-pathologiques et déterminer son impact sur la survie globale et sans récives.

Méthodes : Soixante-quinze patients opérés pour des ACR avec des métastases ganglionnaires ont été inclus. L'EEC a été évaluée par deux pathologistes. La classification pTNM 2009 a été adoptée.

Résultats : L'EEC était présente chez 45 patients (60%). Le suivi moyen était de 25 mois. L'EEC était corrélée aux stades pT>pT2 ($p=0,015$), pN>pN1 ($p=0,014$), à la présence de métastases synchrones ($p=0,005$) et métachrones ($p=0,01$). Une corrélation avec la survenue de récives locales a été trouvée ($p=0,001$). L'analyse uni-variée avait montré que l'EEC avait une tendance à diminuer la survie globale mais sans différence significative. L'analyse multi-variée montrait que l'âge>60 ans et les métastases synchrones étaient des facteurs pronostiques indépendants (respectivement OR = 2,03 et 2,24; $p=0,039$ et $0,012$). Les patients EEC+ présentaient une survie sans récives moyenne significativement diminuée par rapport à celle des patients EEC- ($p=0,016$).

Conclusion : L'EEC dans les ACR reflèterait un comportement agressif de la tumeur. Il serait ainsi utile que ce paramètre soit intégré dans les comptes rendus anatomopathologiques standardisés et les systèmes de classifications ultérieurs.

Mots-clés

Cancer colorectal, Métastase ganglionnaire, Pronostic, Invasion extra-capsulaire

SUMMARY

Background : Extracapsular extension of nodal metastasis has recently emerged as an important prognostic factor in different malignancies. In colorectal cancer (CRC), only a limited number of studies have been published and its prognostic value has not yet been completely established.

Aims : To assess the incidence of extracapsular invasion (ECI) in lymph node (LN) metastasis in colorectal adenocarcinoma and to investigate the correlation between this parameter and other clinico-pathological factors. Furthermore, its effect on overall and disease free survival were evaluated.

Methods: Seventy-five patients who underwent colorectal resection for adenocarcinoma with node metastasis were included in this study. Extracapsular invasion was evaluated by two pathologists. Associations between clinicopathologic factors, survival, and the nodal findings were evaluated. The 2009 pTNM staging of CRC was used.

Results : Extracapsular invasion was identified in 45 patients (60 %). Average follow-up time was 25 months. Extracapsular invasion was correlated with pT stage> pT2 ($p=0,015$), pN stage > pN1 ($p=0,014$), distant metastasis at diagnosis ($p=0,005$) and later ($p=0,01$) and with local recurrences ($p=0,0001$). Univariate analysis indicated that ECI tends to decrease overall survival but not significantly. Multivariate analysis showed that age and synchronic metastasis were independent prognostic factors (HR = 2,03 and 2,24; $p=0,039$ and $0,012$ respectively). Patients with ECI had a significantly worse five-year disease-free survival than ECI-negative groups.

Conclusion : In patients with CRC, ECI in regional LNs would reflect an aggressive behavior. It would therefore be useful to include this parameter in standardized pathologic reports and future staging systems.

Key- words

Colorectal cancer, Lymph node metastasis, Prognosis, Extracapsular invasion

Le CCR est le 3ème cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde (1). Son incidence ne cesse d'augmenter et malgré les progrès thérapeutiques, il est responsable d'un taux de mortalité et de morbidité en perpétuelle progression (2).

Le rôle du pathologiste est primordial dans la prise en charge de ces cancers en déterminant des facteurs histopronostiques, contribuant à la décision thérapeutique. Parmi eux, le statut ganglionnaire constitue l'un des facteurs pronostiques les plus importants (3,4). Toutefois, peu d'études se sont intéressées aux aspects morphologiques de ces métastases particulièrement, la présence d'une extension en dehors de la capsule ganglionnaire. Ceci a pourtant fait l'objet de nombreuses études concernant plusieurs cancers comme celui de la vulve, du poumon et dans certains cancers digestifs comme l'œsophage et l'estomac. Dans la majorité de ces études, l'EEC était considérée comme de mauvais pronostic avec une survie globale et sans récidives significativement réduite (5–8). Dans les CCR, étant données les discordances des résultats pronostiques rapportés, ce paramètre ne figure pas dans les classifications TNM des CCR ni même dans les comptes rendus anatomo-pathologiques standardisés (9-11). En Tunisie, ce sujet n'a pas fait jusqu'à présent l'objet d'études mono ou multi-centriques.

Nous avons étudié l'EEC des ganglions métastatiques chez des patients porteurs d'ACR pour relever son incidence, rechercher une corrélation avec certains facteurs clinico-pathologiques habituellement considérés comme des marqueurs pronostiques et déterminer son impact sur la survie globale et sans récidives.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale et pronostique réalisée entre Janvier 2010 et Décembre 2014.

Patients :

Elle avait inclus 75 patients porteurs de carcinomes colorectaux, opérés au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Mongi Slim à Tunis et diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du même hôpital. Notre étude avait intéressé des patients consécutifs porteurs d'ACR avec des métastases ganglionnaires, ayant ou pas bénéficié d'un traitement néo-adjuvant. Ces patients ont été colligés sur une période de 4 ans (Janvier 2008-Décembre 2011).

Ceux classés en pN1c selon l'OMS 2010 des CCR ont été exclus. Ce grade est défini par la présence de un ou plusieurs dépôts tumoraux dans la sous-séreuse non péritonéalisée, sans ganglions lymphatiques régionaux métastatiques. De ce fait, il n'existe pas, pour ces cas, de structure ganglionnaire métastatique individualisable, permettant l'évaluation de l'extension capsulaire (9).

Recueil des données :

Le recueil des données cliniques était basé sur les dossiers des patients. Les informations recueillies concernaient l'âge et le sexe, les antécédents, le motif de la consultation en chirurgie, les données de l'examen clinique et paraclinique, le geste chirurgical réalisé et le suivi. Les patients perdus de vue ont été convoqués par un courrier postal ou contactés par téléphone. Le recueil des données macroscopiques et microscopiques était basé sur les comptes rendus anatomo-pathologiques. Les informations recueillies avaient intéressé le type de la pièce opératoire, le siège et la taille de la tumeur, son degré de différenciation, la présence ou non d'invasion vasculaire et d'engainement péri-nerveux, le degré d'invasion pariétale, les rapports de la tumeur avec les limites de résection latérales et la marge circonférentielle pour les cancers du rectum. La présence de lésions colorectales associées et le nombre de ganglions envahis ont été également relevés.

Etude anatomo-pathologique :

Pour le diagnostic histologique de l'extension extra-capsulaire, les lames étaient colorées à l'Hématéine Eosine. La surface ganglionnaire était entièrement observée et la capsule était étudiée en totalité en dehors des zones d'effraction. Dans les autres cas, où la capsule n'était pas entièrement visualisée, les blocs ont été recoupés jusqu'à obtention d'une structure ganglionnaire entourée d'une capsule bien visible.

La présence ou non d'une rupture capsulaire des ganglions métastatiques a été évaluée par deux pathologistes. Elle était définie par le dépassement de la capsule du ganglion métastatique par les cellules carcinomateuses qui doivent se disséminer dans le tissu adipeux péri-ganglionnaire, en dehors des vaisseaux lymphatiques afférents. L'incidence de l'extension capsulaire correspondait au rapport entre le nombre de patients présentant une EEC et le nombre total de cas. La classification utilisée pour l'analyse anatomo-pathologique était celle de l'OMS 2010 des CCR (12).

Suivi des patients :

A partir de la date de la sortie de l'hôpital, une consultation clinique régulière avec un dosage sanguin des antigènes carcino-embryonnaires (ACE) a été effectuée tous les 3 mois, les 2 premières années, puis tous les 6 mois. Une tomodensitométrie abdomino-pelvienne a été demandée tous les ans.

Analyse statistique :

Les informations ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS 20. Les variables quantitatives continues étaient déterminées par la moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives par un pourcentage. La comparaison des moyennes a été effectuée en utilisant le test de student. La recherche d'une association entre l'extension extra-capsulaire et certains facteurs clinico-

pathologiques a été effectuée en utilisant le test de Khi-2 de Pearson. En cas d'effectif inférieur à 5, une correction par le test de Fisher a été effectuée. Les données de la survie ont été étudiées en établissant les courbes de survie selon la méthode de Kaplan Meier, la date d'origine étant le jour de la chirurgie. La recherche des facteurs pronostiques de survie a été effectuée en analyse univariée (facteur par facteur) en comparant les courbes de survie par le test statistique de Log rank. Ces facteurs étaient : les métastases synchrones et métachrones, la taille tumorale supérieure à 3 cm, le caractère peu différencié de la tumeur, l'invasion pariétale qui dépasse la musculuse ($> pT2$), le nombre de ganglions métastatiques > 3 ($> pN1$), l'invasion vasculaire, l'engainement péri-nerveux, l'extension extra-capsulaire et les récidives locales.

Afin d'identifier les facteurs de risque liés de façon indépendante à la présence d'une extension extra-capsulaire, une analyse multi-variée en régression de Cox, méthode pas à pas descendante, a été effectuée. Les variables qui ont été introduites dans ce modèle sont les variables avec un degré de signification $p < 0,2$ en univariée, en ajoutant le sexe et l'âge. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques des patients :

L'étude avait porté sur 75 patients opérés pour des adénocarcinomes de siège colique dans 61 cas (81,3%) et rectal dans 14 cas (18,6%). Un patient était porteur de maladie de Crohn évoluant depuis 20 ans et cinq patients avaient des antécédents de résection d'adénomes coliques en dysplasie de bas grade. L'âge moyen était de 57 ans avec des extrêmes allant de 25 à 90 ans. Le sex ratio était de 1,02. Vingt et un patients (28%) avaient des métastases au moment du diagnostic. Ces métastases étaient de siège hépatique dans tous les cas. Il n'y avait pas de double localisation tumorale intestinale.

La taille tumorale moyenne était de 4,8 cm. Selon la classification pTNM 2009 des CCR, 2 patients (2,6%) étaient de stade IIIA, 38 patients (50,6%) de stade IIIB et 35 patients (46,6 %) de stade IV. Un traitement néo-adjuvant à base de radio et chimiothérapie était délivré chez 12 patients. La radiothérapie était à la dose de 45 Gy, étalés sur 5 semaines. La chirurgie était effectuée 6 semaines après la fin de la radiothérapie.

Tous les patients avaient eu une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX (5 fluoro-uracil et oxaliplatine) pendant 6 mois. Le suivi moyen était de 25 mois (0-96 mois). Le tableau 1 illustre les autres caractéristiques clinico-biologiques et pathologiques des patients. Vingt-neuf patients (38,6 %) avaient développé des métastases secondaires.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques et pathologiques des 75 patients de notre

Variables	Effectifs	Pourcentage
Sexe :	38	50,6%
Masculin	37	49,3%
Féminin		
*Taux d'ACE > 5 ng/ml	12	26,6%
*Taille tumorale >3 cm	64	85,3%
Différenciation		
Bien différencié	17	22,6%
Moyennement différencié	48	64%
Peu différencié	10	13,3%
Type mucineux	18	24%
Invasion vasculaire	48	64%
Engainements périnerveux	26	34,6%
pT		
pT2	2	2,6%
pT3	63	84%
pT4	10	13,3%
pN		
pN1	37	49,3%
pN2	38	50,6%
Rupture capsulaire ganglionnaire	45	60%
Métastases synchrones	21	28%
Traitement néoadjuvant (RT et CT)	12	16%
Métastases métachrones	29	38,6%
Hépatique	20	
Osseuses	5	
pulmonaires	4	
Mortalité	43	57,3%
Récidives locales	11	14,6%

a Taille tumorale macroscopique b 45 patients ont eu ce dosage

Extension extra-capsulaire : (Figure 1)

Pour chaque patient, le nombre de ganglions prélevés était supérieur à 12. Un total de 1395 ganglions ont été examinés dans notre série, dont 329 étaient métastatiques. Parmi eux, 101 (30,7%) avaient une EEC. L'invasion ganglionnaire dans ces ganglions EEC+ dépassait la moitié de la surface tissulaire dans 70 cas (69,3%) et était superficielle, sous capsulaire, mesurant plus de 2 mm de grand axe, dans 10 ganglions.

En termes de nombre de patients, 45 avaient une dissémination métastatique extra-capsulaire, ce qui

correspondait à une incidence de 60%. L'extension extra-capsulaire n'était pas corrélée à une taille tumorale >3 cm, au caractère peu différencié de la tumeur, ni à la présence d'invasion vasculaire et d'engainement péri-nerveux. Une corrélation statistiquement significative était en revanche trouvée avec l'invasion pariétale dépassant la musculuse (pT2), le nombre de ganglions métastatiques dépassant 3 (pN2), la présence de métastases synchrones et métachrones et la survenue de récidives locales (Tableau 2).

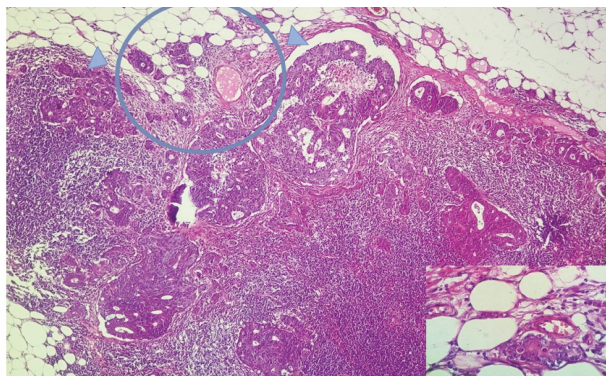


Figure 1 : Métastase ganglionnaire d'un adénocarcinome rectal avec une extension extra-capsulaire (zone entourée). Capsule interrompue de part et d'autre de la zone d'effraction (têtes de flèches). En encart: Glande carcinomateuse en contact direct avec les adipocytes périganglionnaires (Hématoxyline Eosine, Grossissements respectifs x 250 et 400)

Tableau 2 : Effectifs des patients en fonction des paramètres pronostiques, selon la présence ou non d'une EEC

Variables	Présence d'EEC	Absence d'EEC	p
Métastases synchrones	10	2	0,005
Taille tumorale > 3 cm	41	23	0,104
Adénocarcinome peu différencié	6	4	0,14
aInvasion pariétale > pT2	45	28	0,015
aExtension ganglionnaire > pN1	28	10	0,014
Invasion vasculaire	32	14	0,157
Engainements péri-nerveux	19	7	0,2
Métastases métachrones	24	5	0,01
Récidives locales	9	2	0,001

EEC : extension extra-capsulaire

a : selon la classification pTNM 2009 des carcinomes colorectaux

Survie et facteurs pronostiques :

La durée moyenne de survie, globale et sans récidives, était respectivement de 44,9 mois +/- 4,9 et 13,92 mois +/- 2,9. Les taux moyens de survie, globale et sans récidive à 3 ans, étaient respectivement de 23,7% et 7,4%. L'analyse uni-variée des facteurs pronostiques avaient montré une survie globale significativement diminuée chez les 21 patients ayant des métastases au moment du diagnostic par rapport à ceux sans métastases initiales (29,53 mois versus 56,47 mois, $p=0,003$). Les patients présentant une EEC avaient une survie globale inférieure à celle des patients sans

extension mais la différence n'était pas significative (38,48 mois versus 51,27 mois, $p=0,066$). La survie globale était inférieure en cas de présence des autres facteurs pronostiques testés, mais la différence n'était également pas significative (Tableau 3). En analyse multi-variée, l'âge > 60 ans (odds ratio = 2,03 [1,03-3,97]; $p=0,039$) et les métastases synchrones (odds ratio=2,24 [1,19-4,24] ; $p=0,012$) étaient les facteurs pronostiques indépendants de la survie. Les patients présentant une EEC avaient une survie sans récidives significativement inférieure à celle des patients sans EEC (respectivement 4 mois +/- 0 et 14,3 mois +/- 3 $p=0,016$) (Figure 2).

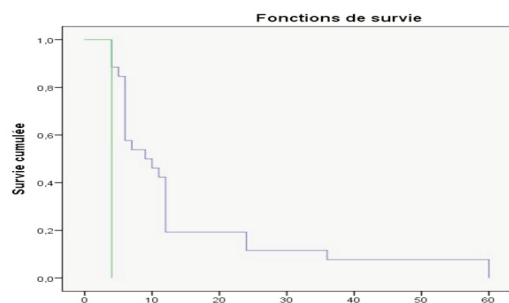


Figure 2 : Courbes de survie sans récidives en fonction de l'extension extra-capsulaire

Tableau 3 : Analyse uni-variée de la survie globale chez les 75 patients

Variables	Durée moyenne de survie (mois)	p
Métastases synchrones		0,003
Oui	29,53	
Non	56,47	
Taille tumorale >3 cm		0,156
Oui	41,6	
Non	63,92	
Adénocarcinome peu différencié		0,227
Oui	25,95	
Non	48,61	
aInvasion pariétale > pT2		0,33
Oui	31,61	
Non	52,5	
aExtension ganglionnaire > pN1		0,8
Oui	39,9	
Non	47,32	
Invasion vasculaire		0,085
Oui	40	
Non	50,8	
Engainement péri-nerveux		0,189
Oui	36,35	
Non	51,2	
Extension extra-capsulaire		0,066
Oui	38,48	
Non	51,27	
Récidives locales		0,26
Oui	37,32	
non	49,64	
Métastases métachrones		0,32
Oui	38,36	
Non	49,9	

DISCUSSION

L'extension extra-ganglionnaire des ganglions métastatiques dans les CCR est fréquente. Dans notre étude, son incidence était de 60%. Elle était significativement corrélée à la survenue de récurrences locales et au stade pTNM de la tumeur, qui représente le facteur pronostique le plus important (13,14). De plus, la survie sans récurrence était significativement diminuée chez les patients EEC+.

L'étude de ce paramètre confirme encore une fois la contribution primordiale du pathologiste dans le pronostic et la prise en charge de ces cancers surtout dans les stades avancés où l'évolution reste encore défavorable malgré les progrès thérapeutiques (10).

Notre étude présente toutefois certaines limites. L'effectif était faible (75 patients) et les résultats doivent être validés sur un échantillon plus large. De plus, notre série avait inclus 12 patients ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant. Il est connu que la radiothérapie préopératoire réduit significativement la taille moyenne des ganglions tumoraux (14-16) mais il n'y a pas dans la littérature assez d'arguments concernant son effet ni celui de la chimiothérapie néo-adjuvante sur la survenue d'une invasion ganglionnaire ou d'extension métastatique extra-capsulaire.

Le diagnostic positif d'une EEC est histologique. La tomomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique pelviennes ne sont pas encore testées pour cette indication mais leurs résultats étaient peu contributifs dans les petites séries de métastases cervicales des cancers de la sphère ORL (17,18). Il n'existe pas de définition universelle de l'EEC mais dans notre étude, nous avons utilisé celle qui a été adoptée par la majorité des publications portant sur les CCR (10,19-21). Dans certaines études, les amas tumoraux dans la graisse mésentérique étaient considérés comme un dépassement métastatique extra-ganglionnaire (20,22). Il existe une variabilité inter-observateur pour le diagnostic positif de l'EEC (19). Pour minimiser cette variabilité dans notre étude, la lecture des lames du curage ganglionnaire a été effectuée par deux pathologistes.

L'incidence de l'EEC dans les CCR varie selon les séries entre 50 et 65 % (16,19, 20). Elle était de 60 % dans notre série. La méta-analyse récente de Veronese et al, qui avait inclus 13 études avec un total de 1336 patients porteurs de CCR, avait conclu que l'EEC était associée à un comportement biologique agressif, en termes de mortalité globale (RR = 1,75, HR = 1,69, $p < 0,001$) et de récurrences tumorales (RR = 2,07; HR = 2,31 $p < 0,001$) (10). De plus, conformément à nos résultats, l'EEC était corrélée à un stade pT avancé, correspondant à une invasion tumorale pariétale importante. En effet, les patients EEC+ étaient majoritairement classés en stades pT3 et pT4, par rapport aux patients EEC-

(respectivement 94,9% et 79.9%, $P < 0.0001$) (10). En ce qui concerne le nombre de ganglions métastatiques, l'étude de Fujii et al, avait confirmé la présence d'une corrélation avec l'EEC ($3,63 \pm 2,29$ dans le groupe EEC+ et $1,70 \pm 1,27$ dans le groupe EEC-, $p = 0,001$), ce qui a été aussi le cas dans notre étude (4). L'EEC n'était pas corrélée au caractère peu différencié de la tumeur dans notre étude alors qu'elle l'était significativement dans la méta-analyse de Veronese et al ($24,2\%$ d'adénocarcinome de grade 3 chez les patients EEC+ contre $14,3\%$ chez le groupe EEC-, $p < 0.0001$) (10). Notre résultat pourrait s'expliquer par l'effectif réduit des patients porteurs d'adénocarcinomes peu différenciés dans notre étude (10 cas). L'effet de l'EEC sur la diminution de la survie sans récurrence était rapporté dans certaines études conformément aux résultats de notre série (22,23). Plusieurs hypothèses étaient rapportées pour expliquer le caractère péjoratif de l'EEC. Selon certains auteurs, elle refléterait la capacité des cellules cancéreuses à disséminer non seulement dans le ganglion lymphatique mais aussi dans le tissu extra-ganglionnaire qui est un environnement immunologiquement hostile. De ce fait, elle représenterait un signe d'agressivité de la tumeur primitive (19,24, 25). Selon d'autres auteurs, l'EEC résulterait d'une dissémination lymphatique extensive, qui entraînerait une obstruction lymphatique. Cette obstruction serait responsable d'un flux lymphatique aberrant qui entraînerait une communication lymphatico-veineuse et une dissémination hématogène (3,14). Cette hypothèse est discutable puisqu'il existe dans notre série 10 ganglions avec des métastases sous capsulaires et pourtant associées à une extension tumorale dépassant la capsule.

Les résultats de notre étude suggèrent que le rôle du pathologiste ne doit pas se limiter à la détection du maximum de ganglions mésentériques mais doit également inclure un prélèvement du tissu adipeux péri-ganglionnaire. Pour les ganglions macroscopiquement métastatiques, leur inclusion en totalité, jusque-là arbitraire, est préconisée. L'étude de l'EEC offre ainsi une stadification plus précise de la tumeur et par conséquent une aide pour la prise en charge thérapeutique. En effet, elle ajoute un élément pronostique de plus pour décider d'une chimiothérapie adjuvante dans le cas où cette indication n'est pas formellement établie en se basant sur les autres facteurs clinico-pathologiques. La présence d'une EEC pourrait également aider à la décision d'un traitement néo-adjuvant, à condition d'avoir des moyens radiologiques ou endoscopiques pertinents pour le diagnostic pré-opératoire du dépassement capsulaire.

CONCLUSION

L'extension extra-capsulaire dans les ganglions métastatiques des CCR permet de sélectionner un

groupe de patients à haut risque de progression tumorale et devrait de ce fait être mentionnée dans les comptes rendus anatomo-pathologiques des pièces de résections colorectales et dans les futures classifications pronostiques de ces cancers, en utilisant une définition universelle. De nouveaux protocoles thérapeutiques moins invasifs pourraient s'avérer nécessaires pour les

patients ne présentant pas de rupture capsulaire des ganglions métastatiques, diminuant ainsi la toxicité inhérente aux traitements habituellement utilisés. Des études tunisiennes multicentriques portant sur des effectifs beaucoup plus larges fourniront certainement des résultats plus fiables, offrant de nouveaux axes de recherche.

Références

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
2. Rafiemanesh H, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Sepehri Z, Shamlou R, Salehiniya H, et al. Incidence and Mortality of Colorectal Cancer and Relationships with the Human Development Index across the World. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(5):2465-73.
3. Charbit L, Peschard F, Penna C. Lymph nodes and rectal cancer. *J Chir* 2005;142(2):85-92.
4. Fujii T, Tabe Y, Yajima R, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Asao T, et al. Process of distant lymph node metastasis in colorectal carcinoma: implication of extracapsular invasion of lymph node metastasis. *BMC Cancer* 2011;11:216.
5. Ishida T, Tateishi M, Kaneko S, Sugimachi K. Surgical treatment of patients with non-small-cell lung cancer and mediastinal lymph node involvement. *J Surg Oncol* 1990;43(3):161-6.
6. Van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, ten Kate FJ, Sie-Go DM, Oosting H, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer* 1995;75(12):2885-90.
7. Di Giorgio A, Botti C, Sammartino P, Mingazzini P, Flammia M, Stipa V. Extracapsular lymphnode metastases in the staging and prognosis of gastric cancer. *Int Surg* 1991;76(4):218-21.
8. Yoshinaka H, Shimazu H, Natsugoe S, Haraguchi Y, Shimada M, Baba M, et al. Histopathological features of the lymph node metastases in patients with thoracic esophageal cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1992;93(10):1289-96.
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 2010;17(6):1471-1474.
10. Veronese N, Nottegar A, Pea A, Solmi M, Stubbs B, Capelli P, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(1):42-8.
11. Bibeau F, Levy GG. Cancer colorectal : compte rendu anatomo-pathologique type en 2014. *Colorectal Cancer: Standardized Pathology Report in 2014. Oncologie* 2014;16:S525-S536
12. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, others. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization, IARC 2010
13. Heide J, Krüll A, Berger J. Extracapsular spread of nodal metastasis as a prognostic factor in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):773-8.
14. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-DeMore N, et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003;237(5):607-612-613.
15. Yamagata K, Kumagai K. Experimental study of lymphogenous peritoneal cancer dissemination: migration of fluorescent-labelled tumor cells in a rat model of mesenteric lymph vessel obstruction. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(2):211-7.
16. Pappa G. TNM staging system of colorectal carcinoma: surgical pathology of the seventh edition. *Diagnostic Histopathology* 2011;17(6):243-262.
17. Suzuki H, Fujii T, Asao T, Tsutsumi S, Wada S, Araki K, et al. Extracapsular lymph node involvement is associated with colorectal liver metastases and impact outcome after hepatectomy for colorectal metastases. *World J Surg* 2014;38(8):2079-88.
18. Steinkamp HJ, Beck A, Werk M, Felix R. Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: Diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Rofo* 2002;174(1):50-5.
19. Steinkamp HJ, van der Hoeck E, Böck JC, Felix R. The extracapsular spread of cervical lymph node metastases: the diagnostic value of computed tomography. *Rofo* 1999;170(5):457-62.
20. Wind J, Lagarde SM, Ten Kate FJW, Ubbink DT, Bemelman WA, van Lanschot JJB. A systematic review on the significance of extracapsular lymph node involvement in gastrointestinal malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(4):401-8.
21. Komuta K, Okudaira S, Haraguchi M, Furui J, Kanematsu T. Identification of extracapsular invasion of the metastatic lymph nodes as a useful prognostic sign in patients with resectable colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(12):1838-44.
22. Al Sahaf O, Myers E, Jawad M, Browne TJ, Winter DC, Redmond HP. The prognostic significance of extramural deposits and extracapsular lymph node invasion in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54(8):982-8.
23. Fujii T, Tabe Y, Yajima R, Yamaguchi S, Tsutsumi S, Asao T, et al. Extracapsular invasion as a risk factor for disease recurrence in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17(15):2003-6.
24. Yano H, Saito Y, Kirihaara Y, Takashima J. Tumor invasion of lymph node capsules in patients with Dukes C colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2006;49(12):1867-77.
25. Peschard F, Julie C, Mitry E, Atlan D, Penna C, Nordlinger B. Impact de la radiothérapie pré-opératoire sur le nombre de ganglions examinés après exérèse complète du mésorectum pour adénocarcinome. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2003;27:A59-A59.