



# Kolon-Rektum Tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. Basım Evrelemesi ve Amerikan Patologlar Akademisi Protokolündeki Değişiklikler ve Güncellemeler

Changes and Updates in Staging Colorectal Carcinomas at American Joint of Cancer Committee and Cancer Reporting Protocol of College of American Pathologists

Nevra DURSUN<sup>1</sup>, Esra PAŞAOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

Kanser evrelemesi, hastaları sınıflandırmada ve tedavi algoritmalarını belirlemede kullanılan bir sistemdir. En sık kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul gören evreleme sistemi Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) kullandığı evreleme sistemidir. Yazımızda kolorektal tümörlerde 2017'de revize edilmiş AJCC evreleme sistemini ve yine aynı yıl revize edilmiş Amerikan Patologlar Akademisi standart raporlama önerisini ve bu revizyonlarda kullanılan parametreleri tartışacağız.

**Anahtar Sözcükler:** Kolon, Rektum, Evre, AJCC, CAP

## ABSTRACT

Cancer staging system is used to classify patients and determine treatment algorithms. The most commonly used staging system accepted by the World Health Organization is the staging system used by the American Joint Cancer Committee. We will review the revised staging system in 2017 for colorectal tumors and revised cancer reporting system of College of American Pathologists.

**Key Words:** Colon, Rectum, Stage, AJCC, CAP

## GİRİŞ

Kanser evrelemesi, hastada ne oranda/yaygınlıkta kanser olduğu ve kanserin lokalizasyonu üzerine kurulmuş bir sistemdir. Tümör evrelemesinde en sık kullanılan sistemi yapılandıran Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer-AJCC)/Kansere Karşı Uluslararası Birlik (International Union Against Cancer) solid tümörlerin değerlendirilmesinde ortak bir dil oluşturmak için kurulmuştur (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kanser kitaplarında da kanser evrelemesinde esas olarak bu sistem alınmaktadır. Genellikle üç faktörden oluşur: tümör boyutu ve tümör yayılımı (T); bölgesel lenf nodlarına tümör metastazı olup olmaması (N) ve uzak metastaz yokluğu/varlığı (M) (1). Amerikan Patologlar Akademisi, AJCC verilerine ve güncel yayınlara göre patoloji uygulamalarında mükemmelliği sağlamak üzere kurulmuş bir

çeşit akreditasyon kuruluşudur. Her iki kurum da patoloji rapor formatlarında olması gereken kriterleri yeni çalışmalarına dayanarak periyodik aralıklarla yenilemektedir.

Kolorektal karsinomların tedavisinin yönetilmesinde TNM evreleme halen en önemli faktördür. Bu nedenle araştırmalara paralel olarak güncellenmesi büyük önem taşımaktadır. 2014 Türkiye Kanser Dairesi Başkanlığı (TKD) verilerine göre Türkiye'de kolorektal kanserler görülme sıklığı olarak üçüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde yüz binde 22,8 ve kadınlarda 13,8 sıklığında görülmektedir (2). Yukarıda belirtildiği gibi ülkemizde de oldukça sık görülen bu tümörlerin doğru evrelemesi hasta yönetimi için gereklidir.

Bu derlemede kolorektal kanserlerde AJCC 8. basım evreleme ve CAP protokolündeki değişiklikler ve eksiklikler irdelenecektir.

(J Curr Pathol. 2018;3:78-84.)

Geliş Tarihi : 07.10.2018 Kabul Tarihi : 21.11.2018

**İletişim:** Nevra DURSUN

S.B.Ü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

E-posta: durnevra@gmail.com Tel: 0 532 617 27 95

## KOLON/REKTUM KANSERLERİNDE AJCC 8. BASIM/CAP PROTOKOLÜNDE NELER DEĞİŞTİ?

### Patolojik T Evresindeki Değişiklikler

Kolorektal karsinomlarda T evresi tümörün yayılım derecesine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 1). AJCC 8. basım kolorektal karsinom evrelemesinde Tis, T1, T2, T3 ve T4b evrelemesi aynı kalmıştır. Ancak T4a'nın tanımlaması daha ayrıntılı yapılmış ve tam olarak bir değişiklik bulunmamakla beraber, bir yorum eklenmiştir ve bölümde bu tartışma yapılacaktır.

T4a ve T4b ilk olarak AJCC 6. basımda ayrılmıştır. Ancak daha önceleri T4a çevre dokulara invazyon, T4b visseral periton invazyonu iken, yapılan çalışmalarda tam tersine çevre dokulara invazyonu olan hastaların visseral periton invazyonu olan hastalardan daha kötü prognozlu oldukları gösterilmiştir (3). T4 evresi AJCC 7. Basımda T4a visseral periton invazyonu, T4b çevre doku invazyonu olarak değiştirilmiştir (4). T4a ilk tanımlamalarında periton invazyonu, periton ile direkt temas olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra yapılan yayınlarda peritonda reaksiyon oluşturmuş, visseral peritona 1mm'den

**Tablo 1:** Kolon Rektum Tümörleri Patolojik Evreleme Sistemi, AJCC, 8. Basım<sup>1</sup>.

	Açıklaması
<b>Primer Tümör (T)</b>	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör izlenmedi
TIS	Karsinoma insitu ( intramukozal karsinom; lamina propria veya tam kat geçmeksizin muskularis mukoza invazyonu)
T1	Submukoza invazyonu yapmış tümör
T2	Muskularis propria invazyonu yapmış tümör
T3	Tümör muskularis propriayı geçerek perikolorektal yağlı doku invazyonu yapıyor
T4	Tümör visseral periton veya komşu organ veya yapılaraya yapışık veya invazyon yapıyor
T4a	Tümör visseral periton invazyonu yapıyor (tümör makroskopik perforasyon yapıyor ve inflamasyonla birlikte direkt tümör invazyonu)
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapılaraya yapışık veya invaze ediyor
<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>	
NX	Değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz var (lenf nodu içindeki tümör 0.2mm) veya tüm lenf nodlarının negatifliği halinde herhangi sayıda tümör depoziti varlığı
N1a	1 bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	2-3 lenf nodu pozitif
N1c	Pozitif lenf nodu yok, ancak aşağıdaki alanlarda tümör depoziti var <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subseroza</li> <li>• Mezenter</li> <li>• Veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal/mezorektal dokular</li> </ul>
N2	≥ 4 bölgesel lenf nodunda metastaz var
N2a	4-6 lenf nodu pozitif
N2b	7 ve üzeri lenf nodu pozitif
<b>Uzak Metastaz</b>	
M0	Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok; örn. Uzak bölge veya organlarda metastaz bulgusu yok (bu kategori patoloğlar tarafından verilmemelidir)
M1	Bir veya daha fazla bölge veya organda veya peritonda metastaz varlığı
M1a	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge veya organda metastaz
M1b	Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz
M1c	Tek başına veya uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı

yakın tümör invazyonu olan hastaların, direkt periton invazyonu yapmış hastalara benzer prognoz gösterdikleri belirtilmiştir (5). Bunun üzerine AJCC 8. basımda bu yayına atıf yapılmış; ancak bu tür vakaların nasıl evrelenmesi gerektiği çok açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Visseral peritona 1mm'den yakın ve çevre doku reaksiyonu oluşturan tümörlere seri kesit veya elastik boya uygulamak gibi ek yöntemler yapılması gerektiği önerilmiştir. Klinikimizde periton reaksiyonu oluşturmuş; visseral peritona 1mm'den yakın olgular T4a olarak evrelendirilmektedir. Çünkü yapılan seri kesitlerde bu tümörlerin çoğunda visseral periton ile temas izlenmiştir (Şekil 1A,B). İzlenmeyen olgularda ise alan/kesit ilişkili hata olduğunu düşünmekteyiz.

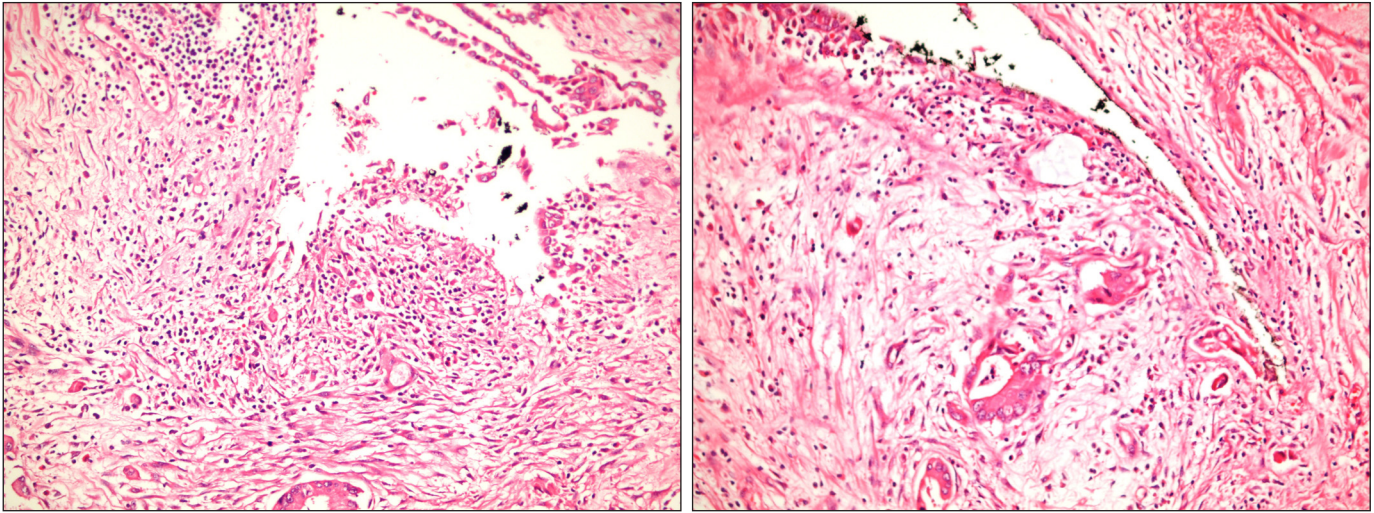
AJCC 8. basımda kesinlikle T4a olarak sınıflanması gereken tümörler visseral peritona direkt tümör infiltrasyonu, tümörün

visseral periton perforasyonu oluşturması ve visseral peritonda inflamasyonla devam eden tümör infiltrasyonudur. AJCC 8. basıma göre periton invazyonu kabul edilen durumların bazıları Şekil 2A,B'de gösterilmiştir.

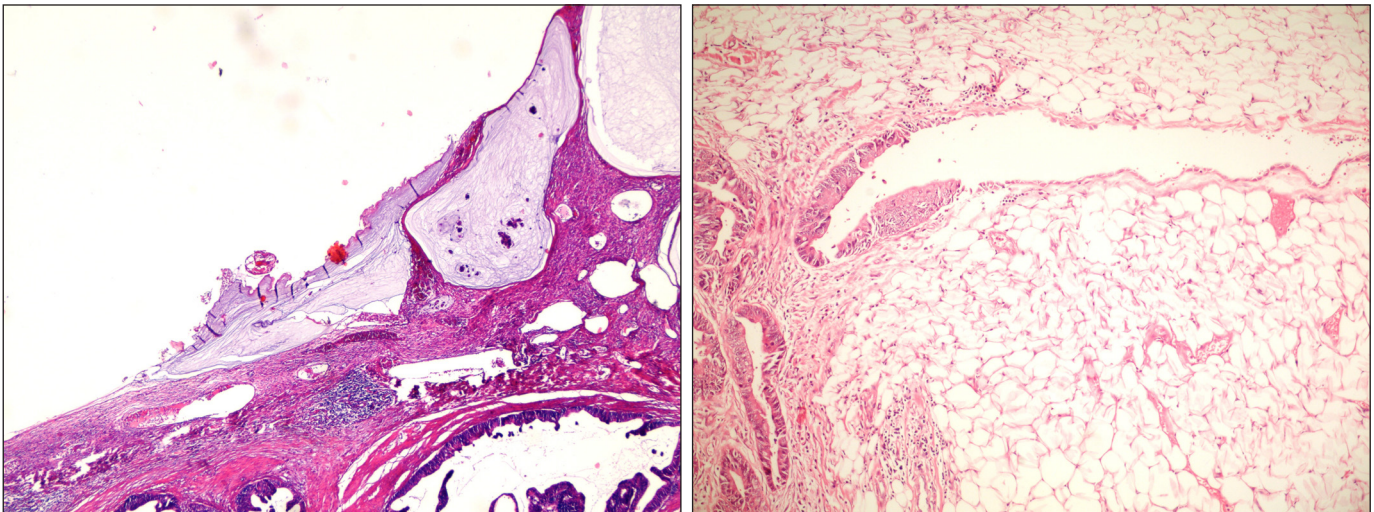
Ayrıca T4a için akılda tutulması gereken diğer önemli bir detay kolon ve rektumun bazı bölümlerinin visseral periton ile çevrili olmadığıdır (Tablo II). Bu alanlarda T4a evresi verilmemelidir.

#### Patolojik N Evresi Değişiklikleri

Patolojik N evrelemesinde kolorektal tümörlerde daha önce bahsedilmeyen izole tümör hücreleri AJCC-8'de mevcuttur. İzole tümör hücreleri <20 hücre veya <0.2 mm tümör hücre grubu olarak tanımlanmış, bu lenf nodlarının N0 olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (1). Ancak bu hastaların



Şekil 1: A) Direkt invazyon yapmayan peritona 1mm'den daha yakın tümör, peritonda iltihabi reaksiyon; B) seri kesitlerde direkt tümör infiltrasyonunun gösterilmesi. (a: HE X200, B: HE X400).



Şekil 2: A) Periton perforasyonu yapan müsinöz tümör; B) visseral peritonda direkt tümör infiltrasyonu. (A: HE X40, B: HE X100).

standart N0 hastalara göre %10 oranında daha düşük toplam sağ kalımları olduğundan bunların raporlarda (NOi+) olarak yazılması önerilmiştir. Diğer organlarda mikrometastaz olarak kabul edilen 0.2mm-2mm arasındaki metastazlar direkt N1 olarak kabul edilmiştir.

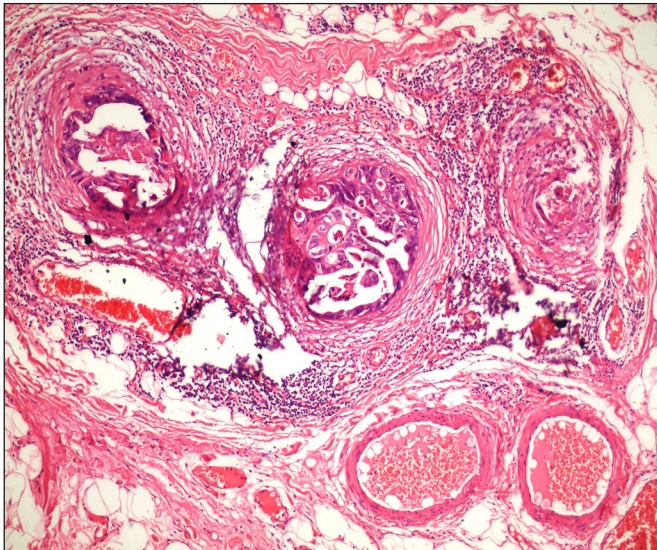
Ayrıca N evresi içinde yer alan tümör depoziti tanımında değişiklik mevcuttur. Tümör depoziti için AJCC 7. basımdaki tanım, lenfoid dokuya ait bulgu olmaksızın, belirgin nodül oluşturan tümördür (4). Ancak bu tanımda boyut, invaziv tümör ile ilişki/uzaklık, venöz/perinöral invazyondan ayırım ve tedavi sonrası durum ile ilgili bir açıklama mevcut değildir. Birçok yayında bu açık olmayan alanlar irdelenmiştir. Goldstein, 2000 yılında yaptığı bir yayında venöz invazyon ve tümör depozitini eşit olarak tanımlamış; ancak daha sonra yapılan yayınlarda venöz invazyonda çevre dokuya doğru infiltrasyon görülüyorsa bunun tümör depoziti olarak tanımlanması, tümör damar içinde kalırsa venöz invazyon olarak kabul edilmesi önerilmiştir(6-8) (Şekil 3).

AJCC 8. basımda tümör depoziti, lenf nodu veya vasküler yapıya ait olmaksızın, perikolik/perirektal yağ veya bitişindeki mezenterde lenf drenajı alanında tümör odağı olarak tanımlanmıştır (Şekil 4) (1). Tümöral alanda damar duvarı veya kalıntısı bulunursa, bunun venöz invazyon olarak adlandırılması; tümör odağı büyük bir periferik sinir bitişindeyse perinöral invazyon olarak kabul edilmesi önerilmiştir. Ancak AJCC 8. basımda da neoadjuvan tedavi sonrası durum, boyut ve tümöre uzaklık ile ilgili bilgi yoktur. Günlük uygulamada bu durumlara ait belirsizlik pek çok olguda karşımıza çıkmaktadır.

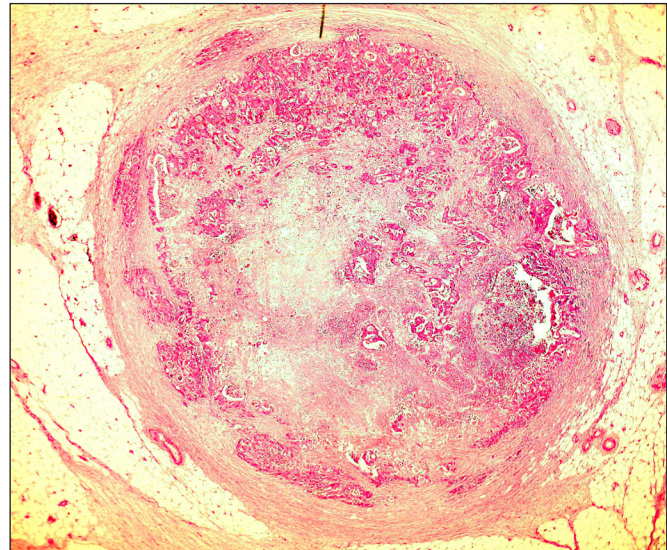
AJCC 8. basımda tanımsal olarak bir fark bulunmasa da yazımızda kolonun belirli bölgelerinin belirli bölgesel lenf nodları olduğunu, bu bölgeler dışındaki lenf nodlarının uzak metastaz olarak kabul edilmesi gerektiğini de hatırlatmak istiyoruz. Tablo III'de kolon kısımlarının bölgesel lenf nodları gösterilmiştir.

**Tablo II:** Kolon segmentlerinin periton ile ilişkisi.

Bölge	Uzunluk	Periton ile İlişki
Çekum	6-9 cm	Tamamiyle periton ile kaplı
Çıkan Kolon	15-20 cm	Retroperitoneal, Posterior da periton yok, anterior ve lateralde visseral periton (seroza) mevcut
Transvers Kolon	18-22 cm (değişken)	Intraperitoneal, mezenteri var
İnen Kolon	10-15 cm	Retroperitoneal, posteriorda periton yok, anterior ve lateralde visseral periton (seroza) mevcut
Sigmoid Kolon	15-20 cm (değişken)	Intraperitoneal, mezenteri var
Rektum	12-16 cm	İlk 1/3 ü peritoneal hem ön hem lateral kenarlarda Orta 1/3'de periton sadece ön yüzde mevcut Alt 1/3 de periton yok



**Şekil 3:** Venöz invazyon. (HE X100).



**Şekil 4:** Tümör depoziti (Elastik van Gieson x40).

**Tablo III:** Kolon segmentlerinin bölgesel lenf nodları.

Segment	Bölgesel Lenf Nodları
Çekum	Perikolik, ileokolik, sağ kolik
Çıkan Kolon	Perikolik, ileokolik, sağ kolik, orta kolik arterin sağ dalı
Hepatik Fleksura	Perikolik, ileokolik, sağ kolik, orta kolik
Transvers Kolon	Perikolik, orta kolik
Splenik Fleksura	Perikolik, orta kolik, sol kolik
İnen Kolon	Perikolik, sol kolik, sigmoid, inferior mezenterik
Sigmoid Kolon	Perikolik, sigmoid, süperior rektal (hemoroidal), inferior mezenterik
Rektosigmoid	Perikolik, sigmoid, süperior rektal (hemoroidal), inferior mezenterik
Rektum	Mezorektal, süperior rektal (hemoroidal), inferior mezenterik, internal iliyak, inferior rektal (hemoroidal)

### Uzak Metastaz M Evresi

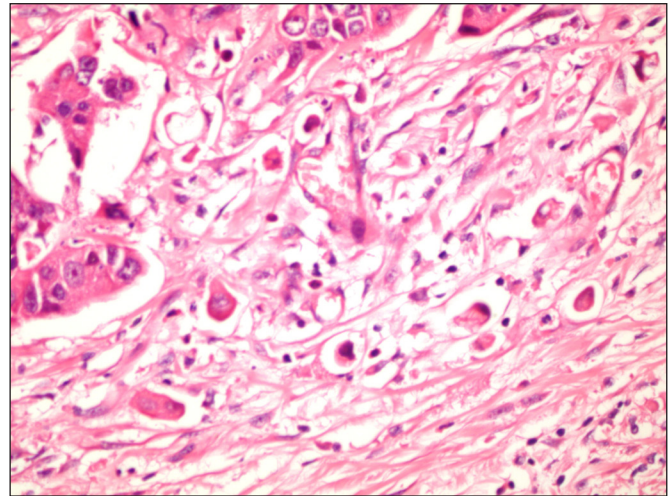
M evresi genişletildi. Peritoneal metastaz M1c olarak sınıflandırıldı. Yapılan çalışmalarda hastaların %1-4'ünde görülen periton metastazının (9, 10), tek veya birden fazla organda görülen solid organ metastazlarına göre daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (11, 12). AJCC 8.basım M evrelemesi Tablo I'de gösterilmiştir.

### Tümöral Tomurcuklanma ve Lenfovasküler İnvazyon

Tümöral tomurcuklanma invaziv tümör sınırında tek hücre tarzında veya küme şeklinde (<5 hücre) izlenen tümör infiltrasyonudur (Şekil 5). Daha ileri hareketli ve invaziv fenotipe transformasyon ve tümör progresyon belirteci olarak kabul edilmektedir. Neoplastik hücrelerin epitelyal mezankimal transformasyonu ve özel bir çeşit apoptozisten kaçışı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (13-15). AJCC8. basımda yer almamasına rağmen CAP protokolünde standart rapor formatına girmiştir. Yapılan çalışmalarda lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı ile ilişkisi ortaya konmuştur. Sayımı ile ilgili pek çok çalışma yapılmış; çeşitli görüşler ortaya atılmıştır. Ancak 2016'da yapılan uluslararası konsensüs konferansı ile standart bir sayım protokolü düzenlenmiştir (13). Bu toplantıda tümör tomurcuklanması tümörün invaziv sınırındaki en yoğun tomurcuklanma alanının belirlenmesi, 10x büyütmede 10 alan incelenerek tomurcuklanmanın en yoğun olduğu "hotspot" alanın seçilmesi, 20'lik objektifte bu alanın sayılmasıyla hesaplanması önerilmiştir. Ayrıca mikroskoplardaki objektif farklılıkları nedeniyle elde edilen her değer kullanılan mikroskoptaki 'Field Number' (FN) değerine göre belirlenmiştir; sayılan hücre sayısının bu belirlenen normalizasyon faktörüyle çarpılarak 0.785mm<sup>2</sup>lik alana düşen tomurcuk sayısının belirlenmesi gerektiği de vurgulanmıştır. Tümöral tomurcuklanma düşük, orta ve şiddetli olmak üzere 3 dereceye ayrılmıştır (13) (Tablo IV).

**Tablo IV:** Tümör tomurcuklanması derecelendirilmesi.

Kategori	Tomurcuk Sayısı (0.785mm <sup>2</sup> 'de)
Düşük tomurcuklanma	0-4
Orta derecede tomurcuklanma	5-9
Yüksek tomurcuklanma	10

**Şekil 5:** Tümör invazyon sınırında yüksek dereceli tümöral tomurcuklanma. (HE X400).

AJCC 8. basımda lenfovasküler invazyon lenfatik ve venöz invazyon olarak ikiye ayrılmıştır. Bunun nedeni lenfatik invazyon görülen hastalarda bölgesel lenf nodu metastazı fazla iken, venöz invazyon görülen olgularda karaciğer metastazının daha fazla görülmesidir (16, 17). Ancak 8. basımda özellikle venöz invazyonun prognostik öneminin tam olarak açığa çıkmadığı vurgulanmıştır.

### Kişiselleştirilmiş Tıp

AJCC 8'deki önemli bir katkı, kolorektal kanserin teşhisi ve tedavisi için kişiselleştirilmiş yaklaşımın vurgulanmasıdır. Mikrosatellit instabilitesine yol açan somatik ve "germline" mutasyonları ve KRAS, BRAF, RAS gibi RAS yoluğu mutasyonlarının genişletilmiş bir tartışması yeni basımda yer almaktadır (1).

Mikrosatellit instabilitesi, tekrarlayan mikrosatellitlerin (DNA'nın kısa tekrarlayan dizileri) sayılarının kalıtılan DNA'dakilerden farklı olması ile oluşur. Kolorektal kanserlerin yaklaşık olarak %15'inde izlenmektedir (1).

AJCC-8'de bu tümörlerin çoğunlukla iyi prognozlu oldukları ve standart 5-FU tedavisine yanıt vermedikleri vurgulanmıştır. Ayrıca bu tümörlerin Lynch sendromu ilişkili olabilecekleri de belirtilmiştir. Lynch sendromu ilişkizis sporadik olgularda BRAF mutasyonu ve MLH-1 promotör metilasyonu olduğu da vurgulanmıştır.

Mikrosatellit instabilitesine ait araştırmada hem polimeraz zincir reaksiyonu hem de immünohistokimya yöntemlerinin kullanılabilirliğini belirtmiştir. Ancak bu yöntemlerden hangisinin kullanılacağına dair bir tavsiye mevcut değildir.

NCCN'nin ve İspanya Patologlar Birliği'nin 70 yaş altı, sağ kolon yerleşimli, yüksek dereceli, müsinöz komponentli veya Crohn benzeri lenfoid yanıtı tümörlerde bu belirteçlere bakılmasını önerdiği yazılmıştır. Ancak aynı zamanda, tüm tümörler incelendiğinde bu oranın giderek arttığı, yukarıda belirtilen morfolojik parametreler dışındaki tümörlerin de MSI-H olabileceği belirtilmiştir (18).

CAP rapor formatında standart biyobelirteç olarak MSI'nin immünohistokimyasal olarak bakılması önerilmiştir. Nükleer boyanma kaybı varlığında moleküler testlerin uygulanması gerektiği de kılavuzda mevcuttur.

KRAS ve NRAS, hücre proliferasyonunu ve yaşamını kontrol eden büyüme reseptör yoluğunun önemli sinyal parametreleridir. Her ikisinin mutasyonunun kolorektal karsinogeneizde hücre proliferasyonunu stimüle edebileceğinden ve hücre ölümünü engelleyebileceğinden AJCC 8. basımda bahsedilmiştir. Kolorektal kanserlerin %40'ında KRAS mutasyonu ve %7'sinde NRAS mutasyonu mevcuttur. Her iki mutasyon da en sık kodon 12 ve 13'te, daha az sıklıkta kodon 61 ve 146'da görülür (19). Ancak başka kodonlarda da nadir mutasyonlar saptanmıştır. Her iki mutasyon varlığı kötü prognozu ve anti-EGFR tedavisine düşük yanıtı göstermektedir (19). AJCC-8'de mutasyonların PCR veya diğer sekanslama yöntemleri ile bakılması tavsiye edilmektedir.

BRAF, hücre proliferasyonu ve büyümesinde rol oynayan bir onkoproteindir. BRAF V600E nokta mutasyonu kolorektal karsinomların %6-10'unda görülmektedir (20). Kötü prognozu gösterir; ancak MSI-H ile birliktelik gösterdiğinde,

sadece BRAF mutant olgulardan daha iyi prognoz bildirilmiştir. AJCC-8 BRAF V600E mutasyonunun melanom için FDA onayı almış kitlerle, sekanslama yöntemleri ile bakılmasını önermiştir. İmmünohistokimya önerilmemektedir (1).

### KAYNAKLAR

1. Amin MB, editor. AJCC Cancer Staging Manual 8ed. Switzerland: Spirger International Publishing AG; 2017.
2. Şencan I, Keskinlik B. Türkiye Kanser İstatistikleri. In: Sağlık Bakanlığı. Ankara: Halk Sağlığı Kurumu; 2017.
3. Shia J, Klimstra DS, Bagci P, Basturk O, Adsay NV. TNM staging of colorectal carcinoma: issues and caveats. *Semin Diag Pathol.* 2012 Aug;29(3):142-53.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual Seventh Edition. 7 ed. London: Springer; 2010.
5. Panarelli NC, Schreiner AM, Brandt SM, Shepherd NA, Yantiss RK. Histologic features and cytologic techniques that aid pathologic stage assessment of colonic adenocarcinoma. *The Am J Surg Pathol.* 2013 Aug;37(8):1252-8.
6. Lin Q, Wei Y, Ren L, Zhong Y, Qin C, Zheng P, et al. Tumor deposit is a poor prognostic indicator in patients who underwent simultaneous resection for synchronous colorectal liver metastases. *Oncotargets Ther.* 2015;8:233-40.
7. Nagayoshi K, Ueki T, Nishioka Y, Manabe T, Mizuuchi Y, Hirahashi M, et al. Tumor deposit is a poor prognostic indicator for patients who have stage II and III colorectal cancer with fewer than 4 lymph node metastases but not for those with 4 or more. *Dis Colon Rectum.* 2014 Apr;57(4):467-74.
8. Ueno H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Shinto E, Kajiura Y, Nakanishi K, et al. Peritumoral deposits as an adverse prognostic indicator of colorectal cancer. *Am J Surg.* 2014 Jan;207(1):70-7.
9. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JW, de Hingh IH. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer.* 2011 Jun 1;128(11):2717-25.
10. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012 May;99(5):699-705.
11. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2152-65.
12. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 20;30(3):263-7.
13. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017 Sep;30(9):1299-311.

14. Galvan JA, Helbling M, Koelzer VH, Tschan MP, Berger MD, Hadrich M, et al. TWIST1 and TWIST2 promoter methylation and protein expression in tumor stroma influence the epithelial-mesenchymal transition-like tumor budding phenotype in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015 Jan 20;6(2):874-85.
15. Liotta LA, Kohn E. Anoikis: cancer and the homeless cell. *Nature*. 2004 Aug 26;430(7003):973-4.
16. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010 Apr;53(4):377-84.
17. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):628-38.
18. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555-65.
19. Martinelli E, Cardone C, Troiani T, Normanno N, Pisconti S, Sforza V, et al. Clinical activity and tolerability of FOLFIRI and cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer in the CAPRI-GOIM first-line trial. *ESMO open*. 2016;1(6):e000086.
20. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012 Jul 18;487(7407):330-7.