

**Mikroskopi af kolorektalcancer resektater**

Redaktør: Peter Ingeholm

Version 2.1

Gælder fra: 1.januar 2017

Gælder til: 31.december 2019

Formålet med den patoanatomiske undersøgelse er følgende:

- Histologisk tumorklassifikation
- Patologisk TNM-klassifikation
- Prognostisering vha. rapportering af prognostiske markører
- Tumorprofilering
- Kvalitetsvurdering af både det kirurgiske indgreb og den præoperative radiologiske udredning
- At bedømme effekten af neoadjuverende behandling
- Cancerepidemiologi på baggrund af registrering i national database.
- Forskning.

## 1. Histologisk tumorklassifikation (WHO)

### 1.1. Histologisk tumorklassifikation

Se venligst retningslinjen ”Histologisk tumorklassifikation (WHO)” på DCCG.dk’s hjemmeside: [www.dccg.dk](http://www.dccg.dk).

### 1.2. Differentieringsgrad af glandulære adenokarcinomer

Forfatter(e): Jan Lindebjerg

Gælder fra: 1. januar 2017

Gælder til: 31.december 2019

#### **Rekommandation:**

- Differentieringsgraden bør vurderes for glandulære adenokarcinomer (B)

For adenokarcinomer af glandulær type vurderes, om tumor er lavt differentieret, idet den invasive front ikke medtages. Der skelnes ikke mellem høj- og middelhøj differentieringsgrad. Et glandulært adenokarcinom er lavt differentieret, hvis den tubulusdannende komponent udgør mindre end 50%(1)(2b). Mucinøse adenokarcinomer vurderes ikke mhp. differentieringsgrad. For polypektomier med cancer er det det lavest differentierede område der rapporteres.

### 1.3. Resektater efter præoperativ radiokemoterapi

Forfatter(e): Jan Lindebjerg	Gælder fra: 1. januar 2017	Gælder til: 31. december 2019
------------------------------	----------------------------	-------------------------------

#### Rekommandationer

- Effekten af neoadjuvant behandling beskrives vha. tumorregressionsgrad (TRG) a.m. Mandard (B)
- Klassifikation som komplet regression forudsætter, at hele tumor er indstøbt (A)

Beskrivelse af kolorektalcancer præparater efter præoperativ (neoadjuvant) radiokemoterapi følger i det store hele de samme principper som for de ikke præoperativt behandlede. Udover TNM-klassifikation og radikalitetsforhold m.m. skal også graden af tumorregression vurderes. Det anbefales, at der udtages mindst 5 snit fra ”tumor-området”. Dog er det en forudsætning for at påvise komplet regression, at hele læsionen er indstøbt. Der er ikke holdepunkt for, at trinskæring af blokke fra tumorer, hvor der initialt findes komplet regression resulterer i påvisning af faktorer, som indicerer yderligere behandling(2)(1c). Antallet af fundne lymfeknuder kan være lavere end i de ikke-neoadjuvant behandlede kolorektale resektater. En nedre acceptabel grænse er ikke fastlagt, men et enkelt studium(3)(2b) har vist øget overlevelse hos pN0 patienter, hvor rektumcancer resektatet indeholdt mindst 3 lymfeknuder. Et andet registerbaseret studie, har dog siden vist, både den overordnede og cancerspecifikke overlevelse var ringere for de patienter, som efter præoperativ neoadjuvant behandling for lokal avanceret rektumcancer(4)(2b). Der er ingen data vedrørende neoadjuvant behandlede koloncancer resektater.

T-kategorien fastlægges ud fra lokaliseringen af vitale karcinomceller. Acellulære slimløser regnes ikke for vitalt karcinom. Isolerede tumorøer skal ikke uden videre opfattes som lymfeknudemetastaser eller satellitter. De kan principielt lige så vel repræsentere rester af primærtumor. Man skal også være opmærksom på, at muscularis propria i områder kan være destrueret og erstattet af fibrøst bindevæv. T-kategorien fastlægges i sådanne tilfælde ud fra, hvor muscularis propria skønmæssigt ville have været.

#### **Tumorregression**

Vurderes samlet på de udtagne snit (gælder ikke evt. andre positive fund i f.eks. lymfeknuder). Graderingen foretages efter Mandard-systemet(5)(2b):

- *TRG 1*: Komplet regression – forudsætter at hele læsionen er indstøbt.
- *TRG 2*: Få små grupper eller enkeltlejrede karcinomceller.
- *TRG 3*: < 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom
- *TRG 4*: > 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom, men der er tydelig regression.
- *TRG 5*: Regression kan ikke påvises.

## 2. Tumors vækst i tarmvæggen

### 2.1. Tumors dybdevækst i tarmvæggen

Forfatter: Peter Ingeholm	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31. december 2019
---------------------------	--------------------------	-------------------------------

Tumors vækst i tarmvæggen beskrives i forhold til det lag (submucosa, muscularis propria eller profunt for muscularis propria), som den dybest beliggende tumorcelle invaderer, i henhold til den patologiske TNM-klassifikation(6). Hvis tumor kun infiltrerer submucosa, skal man – hvis det er muligt – angive tumor level (se venligst retningslinjen om patoanatomisk undersøgelse af lokalresektater med adenokarcinom).

Ved mikroskopisk nedvækst under muscularis propria, udmåles den maksimale afstand i mm, fra ydersiden af muscularis propria til den dybest beliggende tumorcelle. I de tilfælde, hvor tumor har tilintetgjort muskulaturen, skønnes det, hvor muskulaturen ville have været. Hvor tumors profunde afgrænsning er i continuation med udtalt inflammation eller regelret abscesmateriale, måles dybdevækst/div. afstande og mikroradikalitet fra mest profunde vitale tumorcelle, uanset om der er givet neoadjuvant behandling eller ej. Absceskaviteten medregnes ikke per automatik til tumorområdet. Mucinøse adenokarcinomers mucinsøer medregnes i målet, hvis der ikke er givet neoadjuvant behandling, ellers er det fra vitale mucinøse tumorceller, hvis det er givet neoadjuvant behandling.

Indvækst i et naboorgan/-struktur skal verificeres histologisk. Inflammatorisk betinget adhærence mellem det tumorbærende tarmresektat og et naboorgan/-struktur, regnes ikke som tumorindvækst. Tumorindvækst i et naboorgan/-struktur indgår i T-kategorien i TNM-klassifikationen (UICC's version 8) som pT4b(6).

## 2.2. Gennemvækst af peritoneum

Forfatter: Peter Ingeholm	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31. december 2019
---------------------------	--------------------------	-------------------------------

Definitionen af gennemvækst til frit peritoneum, dvs. ind i det intraperitoneale hulrum er, påvisning af tumorceller på den peritoneale overflade, enten frit lejrede eller omgivet af fibrinøst materiale. For patienter med kolorektalt adenokarcinom er gennemvækst af tumorceller til frit peritoneum en vigtig prognostisk markør. Ved gennemvækst ses øget risiko for lokalt eller intraperitonealt recidiv (7,8)(2b) og forringet overlevelse (8)(2b).

Gennemvækst af peritoneum indgår i pT-kategorien i UICC version 8's pTNM-klassifikation, som pT4a (6), hvis området med gennemvækst er i direkte kontinuitet med den primære tumor. Gennemvækst til frit peritoneum af tumor deposits (TD), som er diskontinuerte i forhold til primærtumor, skal opfattes som metastasering til peritoneum (peritoneal karcinomatose), og skal derfor registreres som pM1c (UICC version 8).

Gennemvækst til frit peritoneum indgår ikke i vurderingen af mikroradikalitet.

Der findes ikke en evidensbaseret standard for, hvor hyppigt man skal finde gennemvækst til frit peritoneum i tarmresektater fra en ikke-screenet population af kolorektalcancer patienter. I de Britiske guidelines (3) har man defineret en standard på 20 procent ved koloncancer og 10 procent ved rektumcancer. En stor del af rektum er ikke omgivet af peritoneum, hvilket forklarer forskellen.

## 2.3. Tumorperforation

Forfatter: Gro Linno Willemoe	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31. december 2019
-------------------------------	--------------------------	-------------------------------

Perforation er dårligt, om overhovedet defineret i litteraturen. På trods af dette, er der flere referencer, som anfører dette som en negativ prognostisk faktor(9–11). Det er i nærværende retningslinje valgt, at perforation er *tumorperforation* i dansk patologisammenhæng, og defineres som følgende:

”Makroskopisk synlig defekt gennem tumor, hvorved tarmlumen er i kommunikation med den ydre overflade af et resektat”.

NB: *tarmperforation* er noget andet og indgår ikke i denne retningslinje.

Tumorperforation gennem peritonealbeklædt overflade kategoriseres som pT4a i TNM-klassifikationen (UICC version 8).

Lokaliseret perforation gennem tumor ud i den ikke-peritonealiserede resektionsflade anbefales klassificeret, som det pågældende mikroskopisk verificerede (y)pT-kategori, samt med manglende mikroskopisk radikalitet.

### 3. Tumors vækst

#### 3.1. Vene- og lymfekarinvasjon

Forfatter: Peter Ingeholm	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31. december 2019
---------------------------	--------------------------	-------------------------------

##### 3.1.1. Veneinvasion

Veneinvasion kan påvises intramuralt (i submucosa eller muscularis propria) eller ekstramuralt, det vil sige profundt for muscularis propria. Veneinvasion (intra- og ekstramural) indgår i pV-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation (UICC version 8) (6).

Veneinvasion defineres som forekomst af tumorvæv i et endotelbeklædt hulrum, som enten indeholder røde blodlegemer eller omgives af et lag af glatte muskelceller (12). Mistanke om veneinvasion kan rejses ved udkæringen (se vejledningen ”Makroskopisk undersøgelse af tarmresektater med adenokarcinom”), men mistanken skal bekræftes ved mikroskopi. Ved mikroskopi bør veneinvasion mistænkes ved fund af tumorvæv i relation til en arterie uden synlig ledsagende vene (eng: lonely artery).

Hyppigheden af påvist veneinvasion stiger med øget snitantal (13)(2b), men der foreligger ikke data, som fastlægger et optimalt snitantal, om end Vass et al har vist, at det optimale antal elastinfarvede blokke er 4 til 5 blokke (14). Vigtigere end antal udtagne tumorblokke, er fokuseret udtagning af væv til mikroskopi fra områder med makroskopisk tegn på veneinvasion, i kombination med grundig mikroskopi.

Veneinvasion kan rutinemæssigt påvises i HE-farvede snit, men specialfarvning med elastin, øger frekvensen af positivt fund af veneinvasion (15,16). Tilsvarende vil immunhistokemisk undersøgelse øge frekvensen af fund af veneinvasion(12). Det anbefales dog ikke at anvende hverken specialfarvning eller immunhistokemisk farvning i alle tilfælde, men kun forbeholde dette til tvivlstilfælde (13).

I de Britiske retningslinjer (17) er standarden, at der bør påvises veneinvasion (intra- eller ekstramuralt) i mindst 30 procent af resektater fra en uscreenet population. I tidligere danske retningslinjer var standarden 25 procent i forhold til ekstramural veneinvasion (EMVI)(18) , og den fastholdes.

### 3.1.2. Lymfekarinvasion

Lymfekarinvasion, som ligeledes kan påvises intra- og ekstramuralt, indgår i pL-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation (6).

Lymfekarinvasion defineres som forekomst af tumorceller i et endotelbeklædt hulrum, som enten indeholder ingen eller få røde blodlegemer. Lymfekarinvasion kan være vanskelig at skelne fra retraktionsartefakter i vævet, som følge af fiksering. I tvivlstilfælde kan man anvende immunhistokemisk farvning for D2-40, som påviser endotelcellerne i lymfekar. Anvendelse af D2-40 øger frekvensen af påvist lymfekarinvasion ved pT1-tumorer (12).

Ved fund af lymfekarinvasion i pT1-tumorer, ses øget forekomst af metastaser til de regionale lymfeknuder, som det er vist i to metaanalyser (19,20). Bosch et al anbefaler, at lymfekarinvasion bør rapporteres selvstændigt, og ikke sammen med veneinvasion, som 'lymfovaskulær invasion', idet veneinvasions prædiktive værdi, i forhold til lymfeknudemetastaser, er ringere end værdien for lymfekarinvasion (20).

Lymfekarinvasion er prognostisk markør i forhold til tumorprogression, det vil sige lokalt- og fjernrecidiv(13).

## 3.2. Nerveindvækst

Forfatter: Peter Ingeholm	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31.december 2019
---------------------------	--------------------------	------------------------------

Perineural invasion (PNI) kan defineres som fund af tumorceller på nervens udside, involverende mindst 33 pct. af nervens cirkumferens, eller tumorceller med gennemvækst af nerveskeden (21)(3a). Perineural invasion indgår i pPn-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation (6).

For rektumcancer T3N0 fandt man, at lokalrecidiv raten, den sygdoms frie overlevelse og den femårige generelle overlevelse var ens i de to typer af neural involvering, og de kan derfor rapporteres samlet (22)(2b). Et andet studie viser, at PNI er associeret med en dårligere 3-års dødelighed (OS) og cancerspecifik overlevelse (23)(2b).

PNI er en selvstændig, negativ prognostisk faktor for sygdomsfri overlevelse og for cancer specifik overlevelse for kolorektal cancer. Den femårige sygdomsfrie overlevelsesrate var fire gange højere for patienter med PNI-negative tumorer versus PNI-positive tumorer (65 pct. v 16 pct., respektive;  $P < .0001$ ) (24)(2b).

PNI er ligeledes en selvstændig prognostisk faktor for tidligt postoperativt recidiv ved kolorektal cancer stadium I-III ((25)(2c), (22)(2b), (26)(2b)) og er også forbundet med signifikant højere forekomst af systemisk recidiv (26)(2b). For patienter med T1 og T2 kolorektal cancer er PNI en selvstændig prædikator for lymfeknudemetastaser (27)(2b).

Der findes ingen standard for hvor hyppigt, man skal finde nerveindvækst, men Mayo et al, har på baggrund af registerdata (Surveillance, Epidemiology And End Results (SEER)), rapporteret en frekvens på 10 procent (23).

### 3.3 Tumor budding

Der henvises til den separate retningslinje om tumor budding på [www.dccg.dk](http://www.dccg.dk).

## 4. Lymfeknuder, tumor deposits og tumorsatellitter

Forfatter: Peter Ingeholm

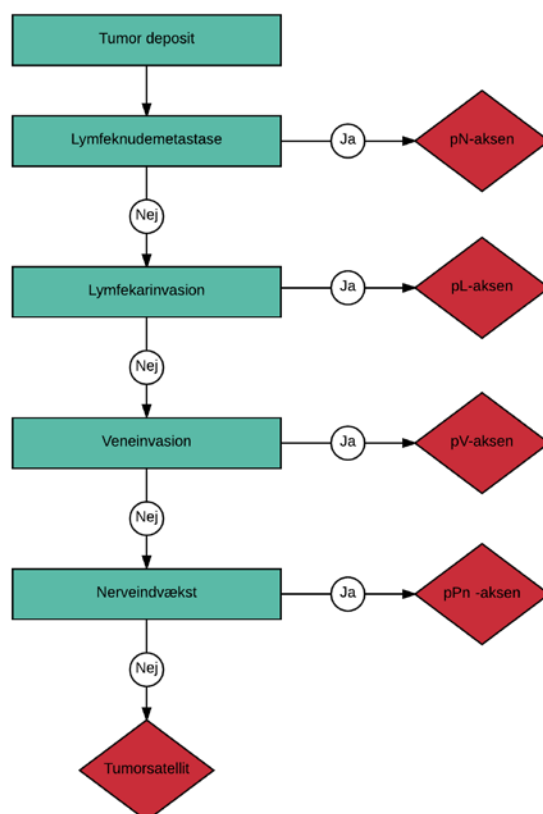
Gælder fra: 1. juli 2017

Gælder til: 31. december 2019

### 4.1. Tumor deposits og tumorsatellitter

Et tumor deposit (TD) er et fokus af tumurvæv i den tumordrænerede del af mesokolon/-rektum. Et TD kan være en lymfeknudemetastase, med delvis eller total destruktion af lymfeknuden, et fokus af lymfekar- eller veneinvasion eller et fokus af nerveindvækst. Hvis et TD ikke sikkert kan klassificeres som ovenstående, betegnes det en tumorsatellit (TS)(Figur 1).

Figur 1 Tumorsatellit algoritme



Tumor deposits, som bedømmes at være lymfeknudemetastaser, indgår i pN-aksen i TNM klassifikationen(6), hvorimod TD's som er foci af lymfekarinvasion, veneinvasion eller nerveindvækst, indgår i henholdsvis pL-, pV- og pPn-aksen. Tumorsatellitter indgår i pN-aksen, hvis der ikke samtidigt er fundet regulære lymfeknudemetastaser, som pN1c. Forekomst af tumorsatellitter bør registreres uanset, om der er fundet lymfeknudemetastaser



eller ej. Man kan også registrere antal TS. Myo et al har vist, at tumorsatellitter har en negativ prognostisk betydning i forhold til 3-års overlevelse og cancerspecifik overlevelse, og at fund af TS, relativt set har en værre prognostisk værdi ved lavere pN-kategorier (23)(2b). Fund af tumorsatellitter prædikterer, sammen med fund af ekstramural veneinvasion, udvikling af lunge- og levermetastaser samt peritoneal karcinomatose (28)(2b). Nagtegaal et al har i en metaanalyse påvist, at tumorsatellitter er forskellige i relation til biologi og udkomme, i forhold til regionale lymfeknudemetastaser og ekstramural veneinvasion, og anbefaler, at antallet af tumorsatellitter skal indgå i tumorklassifikationen uanset forekomst eller ej af regionale lymfeknudemetastaser, og ikke kun som nu, hvor de i TNM-klassifikationen kun indgår som pN1c, når der ikke er fundet ”rigtige” regionale lymfeknudemetastaser (28)(2b). De konkluderer også, at man bør rapportere antal og størrelse på tumorsatellitterne.

Der er ingen regler for, hvor stor eller lille afstanden må være mellem et TS og indekstumoren i tarmvæggen. Kriteriet er, at det skal være diskontinuert i forhold til tumoren i væggen, og det er udelukkende patologens vurdering, om et tumorfokus er diskontinuert eller ej. Det er en udfordring at afgøre, hvorvidt et TD skal opfattes som en TS i resektater med følger/forandringer betinget af præoperativt neoadjuverende onkologisk behandling. Findes mange TD's, hvoraf kun nogle sikkert kan klassificeres som lymfeknudemetastaser, lymfekarinvation, veneinvasion eller nerveindvækst, klassificeres de resterende TD's som tumorsatellitter.

#### 4.2. Lymfeknuder og lymfeknudemetastaser

Det er et krav, for at man kan kalde det en lymfeknude, at man ved mikroskopi kan se en veldefineret kapsel og lymfeknudesinus.

Angående lymfeknudemetastaser, skelnes der ikke mellem mikro- og makrometastaser eller mellem intra- eller perinodal tumorvækst. Isolerede tumorceller (ITC), defineret som et fokus af tumorceller <0,2 mm i en lymfeknude, indgår i pN-kategorien som pN0 (6). Fund af multiple ITC'er i en lymfeknude tæller også som pN0, hvilket er oplyst efter henvendelse til TNM Helpdesk (<http://www.uicc.org/tnm-help-desk>). ITC kan anføres med postfiks ”(i+)” som f.eks. pN0(i+).

Direkte vækst af indekstumoren ind en lymfeknude, tæller som en lymfeknudemetastase i TNM-klassifikationen (29). Fund af slimløber uden synligt tumorepitel i en lymfeknude tæller

som en lymfeknudemetastase, hvis der ikke er udført præoperativ neoadjuverende onkologisk behandling (29).

Tumurvæv i en lymfeknude, uanset gennemvækst af lymfeknudekapslen eller ej, indgår i vurderingen af mikroradikalitet (se afsnit om mikroradikalitet).

## 5. Mikroskopisk radikalitet

Forfatter: Peter Ingeholm	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31. december 2019
---------------------------	--------------------------	-------------------------------

Mikroskopisk radikalitet (= mikroradikalitet) er synonymt med, at et resektat eller lokalresektat har makro- og mikroskopisk verificerede frie resektionsrande og –flader jf. nedenstående tumorcelle- og afstandsfortolkning.

Mikroradikalitet vedrører således (lokal-) resektatets radikalitet vurderet makro- og mikroskopisk af patologen.

Manglende mikroradikalitet kan således skyldes (17):

- direkte indvækst i resektionsfladen/-randen fra primær tumor eller et tumor deposit
- Primær tumor eller tumor deposit lokaliseret  $\leq 1$  mm fra resektionsranaden/den ikke-peritonealiserede resektionsflade

Korteste afstand fra primærtumor og evt. lymfeknudemetastaser/TD til den ikke-peritonealiserede resektionsflade måles og angives i mm. Således angives både afstanden fra primærtumor til resektionsflade respektive evt. afstand fra lymfeknudemetastase/ TD, begge i mm, og begge kan være afgørende for den samlede mikroskopiske radikalitetsvurdering.

## 6. Standarder

Forfatter: Peter Ingeholm	Gælder fra: 1. juli 2017	Gælder til: 31. december 2019
---------------------------	--------------------------	-------------------------------

- Der skal undersøges mindst 12 lymfeknuder i 90 procent af alle tarmresektater fra patienter, som ikke har modtaget præoperativ onkologisk neoadjuverende behandling.
- Raten af påvist gennemvækst til frit peritoneum tilstræbes at være mindst 20 procent og 10 procent, ved henholdsvis kolon- og rektumcancer, hos patienter med symptomatisk tarmkræft, det vil sige fra patienter som ikke er diagnosticeret efter deltagelse i det Nationale Tarmkræftscreeningsprogram.

- Raten af påvist ekstramural veneinvasion bør være mindst 25 procent i resektater fra patienter med symptomatisk tarmkræft, det vil sige fra patienter som ikke er diagnosticeret efter deltagelse i det Nationale Tarmkræftscreeningsprogram.

## 7. Referencer

1. Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis of the influence on survival. *J Clin Pathol.* 1988;41(5):532–7.
2. Park SY, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim SY, Park JW, et al. Is step section necessary for determination of complete pathological response in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy? *Histopathology.* 2011;59(4):650–9.
3. Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P, Makris A, Mawdsley S, Stott D, et al. The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(6):448–55.
4. Raoof M, Nelson RA, Nfonsam VN, Warneke J, Krouse RS. Prognostic significance of lymph node yield in ypN0 rectal cancer. *Br J Surg.* 2016;103(12):1731–7.
5. Mandard A ???M, Dalibard F, Mandard J ???C, Marnay J, Henry ???Amar M, Petiot J ???F, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73(11):2680–6.
6. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8. ed. O’Sullivan B, Mason M, Asamura H, Lee A, Van Eycken E, Denny L, et al., editors. Wiley-Blackwell; 2017.
7. Mitchard JR, Love SB, Baxter KJ, Shepherd NA. How important is peritoneal involvement in rectal cancer? A prospective study of 331 cases. *Histopathology.* 2010;57(5):671–9.
8. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1096–102.
9. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd N a. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes’ B colon cancer. *Gut.* 2002;51:65–9.

10. Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW. Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg.* 1996;172(4):324–7.
11. Bülow S, Christensen IJ, Iversen LH, Harling H. Intra-operative perforation is an important predictor of local recurrence and impaired survival after abdominoperineal resection for rectal cancer. *Color Dis.* 2011;13(11):1256–64.
12. Ervine AJ, McBride HA, Kelly PJ, Loughrey MB. Double immunohistochemistry enhances detection of lymphatic and venous invasion in early-stage colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2015 Sep;467(3):265–71.
13. 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;118(3):628–38.
14. Vass DG, Ainsworth R, Anderson JH, Murray D, Foulis a K. The value of an elastic tissue stain in detecting venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol [Internet].* 2004;57(7):769–72. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1770364&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Castonguay MC, Li-Chang HH, Driman DK. Venous invasion in oesophageal adenocarcinoma: Enhanced detection using elastic stain and association with adverse histological features and clinical outcomes. *Histopathology.* 2014;64(5):693–700.
16. Roxburgh CSD, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK. Elastica Staining for Venous Invasion Results in Superior Prediction of Cancer-Specific Survival in Colorectal Cancer. *Ann Surg [Internet].* 2010;252(6):989–97. Available from:  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201012000-00014>
17. Loughrey M, Quirke P, Shepherd N. Standards and Datasets for Reporting Cancers. Dataset for colorectal cancer (3rd Edition) [Internet]. 3rd ed. The Royal College of Pathologists; 2014. 1-47 p. Available from: [www.rcpath.org](http://www.rcpath.org)
18. Loughrey MB, Quirke P, Shepherd N. Standards and Datasets for Reporting Cancers.

- Dataset for Colorectal Cancer (2nd edition). 2007.
19. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Color Dis.* 2013;15(7):788–97.
  20. Bosch S, Teerenstra S, De Wilt JW, Cunningham C, Nagtegaal I. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: A systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 2013;45(10).
  21. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A review of the literature. Vol. 115, *Cancer.* 2009. p. 3379–91.
  22. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, et al. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer [Internet].* 2011;117(7):1415–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425141>
  23. Mayo E, Llanos AAM, Yi X, Duan SZ, Zhang L. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER-based population study. *Histopathology.* 2016;69(2):230–8.
  24. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol [Internet].* 2009;27(31):5131–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>
  25. Tsai HL, Chu KS, Huang YH, Su YC, Wu JY, Kuo CH, et al. Predictive factors of early relapse in UICC stage I-III colorectal cancer patients after curative resection. *J Surg Oncol.* 2009;100(8):736–43.
  26. Fujita S, Nakanisi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y, et al. Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(11):1860–6.
  27. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg [Internet].* 2010;14(7):1074–80. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431977>

28. Nagtegaal ID, Knijn N, Huguenot N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2017 Feb 8];35(10):JCO2016689091. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029327>
29. Wittekind C (Christian), International Union against Cancer. *TNM supplement : a commentary on uniform use*. Wiley-Blackwell; 2012. 266 p.