# KOLOREKTAL CERRAHİ REZEKSİYON MATERYALİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

20. BÖLÜM

*Büşra YAPRAK BAYRAK*[1]

## *ÖZET*

Kolorektal cerrahi materyallerin değerlendirilmesinde, doğru ve etkili bir tedavi yönetimi, hastanın sağ kalımını büyük ölçüde etkilediğinden klinisyen ile patoloğun uyum içinde çalışması önemlidir. Rezeksiyon materyalleri üzerindeki makroskopik yeterliliğin değerlendirilmesi, cerrahlar açısından da cerrahi kaliteyi iyileştirmeleri açısından güvenilir bir geri bildirimdir. Bu amaçla makroskopik/ mikroskobik incelemelerde standardizasyon oluşturulmuştur.

Burada, gastrointestinal sistem biyopsi/rezeksiyon materyalleri, patoloji laboratuvarına geldikten sonra, bu piyeslerden makroskopik olarak örnek alma, örneğin işlenmesi, kesit alınıp boyama yapıldıktan sonra değerlendirilip yorumlanması ve raporlandırılması konularında bilgi verilmesi, ayrıca özellikle kolorektal kanserli hastalara multidisipliner yaklaşımla klinisyenin, patoloğun yazdığı rapordaki prognostik parametrelere dikkatini çekmek amaçlanmaktadır.

Kolon ve rektum lezyonları/tümörlerinde yapılan kolonoskopik biyopsiler/ operasyonlar sonrası piyeslerin patoloji bölümünde uygun şekilde değerlendirilmesi, hastanın tanısı ve evreleme sonrası medikal tedavilerinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Bu durum hastanın sağ kalımını büyük ölçüde etkilemektedir. Bu amaçla makroskopik/ mikroskobik incelemelerde standardizasyon

[1] Dr. Öğr. Üyesi Büşra YAPRAK BAYRAK, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD. bsr2004_86@hotmail.com

oluşturulmuştur.[1,2] Rezeksiyon materyalleri üzerindeki makroskopik yeterliliğin değerlendirilmesi, cerrahlar için de cerrahi kaliteyi iyileştirmede güvenilir bir geri bildirimdir.

Bir klinik laboratuvarda doğru test sonuçlarının alınması için; klinik materyalin patoloji laboratuvarında çalışılmadan önce (preanalitik), laboratuvar çalışması sırasında (analitik) ve klinisyene hasta ile ilgili patoloji inceleme sonuçlarının iletilmesi (postanalitik) aşamalarında hem klinisyenin hem patoloğun yapması gerekenler vardır. Burada gastrointestinal sistem biyopsilerinden ve rezeksiyon materyallerinden örnek alma, örneğin işlenmesi, kesit alınıp boyanma yapıldıktan sonra değerlendirilip yorumlanması ve raporlandırılması konularında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

## Klinisyen ile patolog uyumu ve önemi

İyi, anlaşılır ve tartışılabilir, tıbbi konsültasyon niteliğindeki patoloji raporu için klinisyenin mutlaka eksiksiz hasta bilgisi vermesi gerekmektedir. Eksik bilgi, kötü rapor ile sonuçlanabilir. Materyalin alınışından raporlanma aşamasına kadarki tüm aşamaların yönetilmesinde yapılacak olan iş birliği önemlidir. Klinisyenin/cerrahın ne ameliyatı yaptığı, ne amaçla yaptığı, neoadjuvan tedavi alıp almadığı, patologdan ne beklediği ve önerilmek istenen bilgi sorulmalıdır. Patolog ise klinik sorunu anlamalı, materyalin ne için gönderildiğini bilmelidir. Bu yüzden hastanın bilgilerini, radyolojik görüntülerini değerlendirmesi gerekebilir. Cerrahtan aldığı bilgiler doğrultusunda değerlendirmeye başlar.

Ameliyathaneden piyes gönderilirken, piyesin açılmaması ve taze olması tercih edilir, etiketleme önemlidir. Mesai dışı saatlerde ameliyat yapılacaksa taze materyal 1-2 saat kadar buzdolabında saklanabilir ancak bu süreyi geçecekse formaldehit içine alınmalıdır. Fiksasyon için piyesin büyüklüğüne bağlı olarak yeterli miktarda tespit solüsyonu (materyalin yaklaşık 20 katı kadar) %10'luk formaldahid içeren kapta saklanmalıdır.[3]

**K**olon ve rektum: biyopsi, polip ve kismi/total rezeksiyon materyallerinde makroskopik inceleme

Gastrointestinal sistem organlarına ait insizyonel/eksizyonel biyopsi, total/parsiyel rezeksiyon materyallerinin her biri belirlenmiş uygun yöntemlerle açılır. Tümör, dıştan palpe edildiğinde periton olmayan kısımdaysa sirkumferensiyal cerrahi sınırın en uygun ve doğru şekilde değerlendirilebilmesi için tespit için bu bölge açılmaz.[4-7] Açılmayan ve tümörü olan peritonsuz kısmın lümeni formol emdirilmiş gazlı bezlerle doldurulur. Tüm piyes, bu halde bir gece tespit solüsyonunda bekletilir. Örnekleme yapılırken bu bezler çıkarılır, periton olmayan

bölgesinin radial cerrahi sınırı tümüyle boyanır. Operasyon sonrası tedaviyi yönlendirdiği için özellikle rektum rezeksiyonlarında sirkumferensiyal cerrahi sınır önemlidir.[4-7]

Peritonlu segmentler çıkarıldıysa, anti-mezenterik yüzden organlar açılır. Bahsedilen tespit solüsyonu içerisinde, barsak mukozasının ve lezyon/tümörün tamamen fiksatif içinde kaldığından emin olunarak, belli bir süre bekletilir.[1,2,8] Bu süre, küçük biyopsiler için en az 4 saattir. Büyük materyaller için ise genelde 24 saattir. Bu süre fiksatif maddeye göre değişkenlik gösterir. 24-48 saatten daha fazla tespit, antijenik özelliklerini bozabilir. [1,2,8] Daha sonra tüm biyopsi/cerrahi rezeksiyon materyalleri için gerekli kesitler hazırlanır, doku takibi ve boyamalar yapılarak 3-7 gün içinde histopatolojik olarak incelenebilir hale gelir. Makroskopik örneklemenin gecikmesine yol açacak yetersiz hasta bilgisi, klinikopatolojik korelasyonun sağlanamaması, doku tespit/takip işlemindeki teknik aksaklıklar gibi durumlar olduğunda bu süre uzayabilir. [1,2,8]

Öncelikle lezyon/tümör yerleşim yeri belirlenir. Polip çıkarıldıysa fragmante ya da intakt olup olmadığı, en geniş çapı ve diğer ek uzunlukları, polip sapı varsa sapının uzunluğu ölçülüp kaydedilir. Polip saplı ya da sesil olabilir.[9-14]

Rezeksiyon yapıldıysa, rezeksiyon tipi (total abdominal kolektomi, hemikolektomi, rektosigmoid kolon rezeksiyonu gibi) tanımlanır. Sağ hemikolektomi materyalinde appendiks ya da ileum, anatomik oryantasyonun sağlanmasında yol göstericidir. İleoçekal valv ölçümler için başlangıç noktası olarak belirlenir. Transvers kolon eksizyonlarında omentum bulunur.[1,2,3,8] Rektum rezeksiyonlarda peritoneal refleksiyon dikkatle belirlenmelidir.[2,5,6] Rektosigmoid kolon cerrahisinde klinisyenler, genellikle sfinkteri korumaya çalışır, dolayısıyla tümör genellikle distal cerrahi sınıra yakındır. Abdominoperineal rezeksiyonlarda luminal yüzde longitudinal ve distal foldlar, kolon mukoza-anüs geçiş bölgesinde birleşip dentat/pektinat çizgiyi oluşturur. Lezyonun ya da tümörün bu çizgiye uzaklıkları önemlidir.[5-7]

Belirlenen segmentlerin uzunluğu, lümenin en geniş ve en dar bölgeleri, duvar kalınlığı ölçülür. Piyesi anti-mezenterik yüzden açıp luminal yüzü incelemeden önce, dış yüzlerinde perforasyon (Resim 1), çekinti, yapışıklık gibi diğer patolojilerin olup olmadığı incelenir. Mukozal yüzde, tümör ya da lezyonun lokalizasyonları ve cerrahi sınırlara göre yerleşimi belirlenir. Materyalin lümeni formalin veya serum fizyolojikle temizlenir. Eğer akan su altında yıkanacaksa mukozanın zarar görmemesi sağlanır.

Rektum kaynaklı kitlelerde peritoneal refleksiyona göre konum önemlidir. Çünkü tümör peritoneal refleksiyonun altındaysa lokal olarak nüks ihtimali art-

maktadır. Rektum ön yüzünden incelendiğinde tümörün yerleşiminin peritoneal refleksiyonun altında, üstünde olup olmadığı mutlaka belirtilmelidir. Ayrıca distal yerleşimli rektum karsinomlarında tümörün dentat çizgiye uzaklığı da verilir. Cerrahi sınırlar belirlendikten duruma göre mezo/radiyal sınırlar mürekkeple boyanmalıdır.[5-8]

Makroskopik tanımlamada tümör/lezyon boyutu üç boyutlu olarak verilmelidir. Tümörün anatomik olarak yerleşim yeri, kesit yüzünün rengi, makroskopik olarak görülüyorsa kolon duvarına invazyonun nereye kadar olduğu, makroskobik tipleri (polipoid, fungatif, ülseratif, anüler, infiltratif), perforasyona sebep olup-olmadığı[15], distal ve proksimal cerrahi sınırlara uzaklığı ve diğer dikkat çeken tüm özellikleri belirtilmelidir.[3-7] Antimezenterik yüzde yerleşen tümörlerin seroza invazyonu ihtimali daha fazla olduğundan peritonla kaplı rezeksiyon materyallerinde tümörün mezenterik/antimezenterik yerleşimli olduğu kaydedilmelidir.[16-18]

Rektumun 12 cm olduğu, alt 1/3'ünde ve orta 1/3'ün posterior kısmında periton olmadığı unutulmamalıdır. Sigmoid ve transvers kolon peritonla örtülü olup boyutları değişkendir. Çıkan ve inen kolonun posterior yüzleri peritonsuzdur. Boyutları ise sırasıyla 15-20 cm ile 10-15 cm'dir.[2-5]



**Resim 1:** Sigmoid kolon yerleşimli tümörü olan olguda, perforasyon alanı. Dış yüzden bakıldığında, perforasyona sekonder bej-kahve renkli renk değişimleri dikkat çekmektedir.

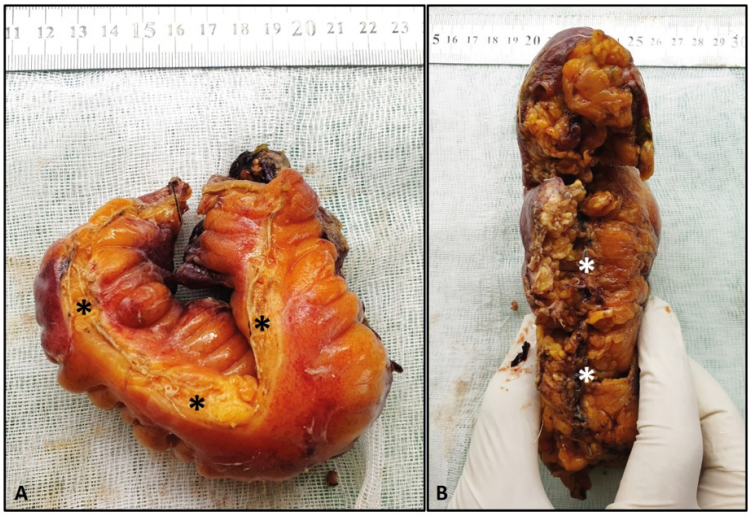
## Kolon ve rektum: biyopsi, polip ve kismi/total rezeksiyon materyallerinde örnekleme

İlk olarak dikkat edilmesi gereken zeminin, kesit alınan bıçakların ya da bistürilerin temizliğidir. Zeminin sık sık yıkanması önemlidir. Bulaş riskini en aza indirmek açısından cerrahi sınırlar önce örneklenebilir. Distal ve proksimal sınırlardan kesit alınır. Kesit, iki türlü alınabilir. Tüm yüz boyanır halka olarak çıkarılın tüm yüz kesitlerde görülecek şekilde bloklanır ya da düzleme dik olacak şekilde örneklenir. Eğer peritonla çevrili segment örneklenecekse, tümöre 90 derecede açıyla mezenterik alandan parça alınır. Mezenterik arterler işaretlenerek gönderildiyse tümörün bu cerrahi sınırlara uzaklığı ölçülür ve sınırlar boyanıp ayrıca örneklenir.[2,3,6,7] Bu alanın çevresindeki lenf düğümleri de ayrı olarak kodlanıp bloklanır.[19-22]

Low Anterior rektum materyallerinde mezorektal bölgenin total olarak çıkarılıp çıkarılmadığı kontrol edilir. Eğer yüzeyi pürüzsüzdür, herhangi bir defekt olmaz varsa da 5 mm'yi geçmez. Bu grade 3 yani komplet mezorektal yağlı dokuyu gösterir (Resim 2). Yağlı doku oldukça fazla, kas tabakası görünmüyor ancak defekt 5 mm'den fazla ise Grade 2 yani tama yakın mezorektal yağlı doku örneklemesidir. Mezorektal yağlı alan az ve kas tabakası göze çarpıyorsa inkomplet-Grade 1 örnekleme söz konusudur. Alt 1/3 rektum kısmı örneklenirken mezorektal yağlı doku ve sirkumfarensiyel cerrahi sınırlardan mutlaka kesit alınır.[1-4,8] Rektum tümörlerindeki Miles-sfinkter operasyonlarında duvar sadece submukoza ve mukozadan oluşuyorda inkomlet-Grade 1 örnekleme yapılmıştır. Levator ani ve eksternal sfinkter kası yok ama internal sfinkter varsa tama yakın-Grade 2; levator ani kası ile birlikte geniş rezeksiyon ise komplet-Grade 3 rezeksiyondur.[1-4,8]

Histopatolojik olarak dokuyu incelerken normal mukoza ile tümör geçişini görmek, tümörün histolojik tipini verirken kolaylık sağlar. Bu nedenle tümörden normal mukoza ile geçişini gösteren en az 5 parça alınmalıdır. Tümörün invazyon derinliği TNM sınıflamasını yaparken önem arz ettiğinden, en derin invazyonun olduğu düşünülen yer, serozal yüzü boyanıp, ayrı bir kasette kodlanıp örneklenir. Bu, derinliğin mikroskobik olarak doğru değerlendirilmesi için önemlidir. (1) Tümör dışı alanlarda ülser, polip, perforasyon gibi lezyonlar varsa yerleşim yerleri kaydedilip örneklenir. Kolonun normal olan mukozasından da birer örnek alınır. Kolon dışı organlar varsa (apendiks, ileum gibi) birer örnek alınır.

Lenf nodları prognozu etkilediğinden lenf nodunun dikkatlice örneklenmesi önemlidir. Kolon etrafındaki yağlı doku içerisindeki lenf nodu örneklemesinde, bulunan lenf nodlarının tamamı takibe alınır. Lenf nodunun ne kadar olması konusunda ortak bir karar olmamakla birlikte genellikle en az 12 lenf nodunun örneklenmesi önerilmektedir.[2,3,19-23]




**Resim 3:** Mezokolik yağlı dokusu tam çıkarılan kolon kısmi rezeksiyon materyali. Yıldız ile işaretli alanlar radyal cerrahi sınırı göstermektedir.

## Tümör dışı kolorektal lezyonlarda raporlama

Biyopsi/polip alındıysa alınma şekli (kolonoskopik biyopsi, polipektomi vs) ve alındığı yer yazılır. İnflamatuvar barsak hastalıkları şüphesiyle biyopsi alındıysa, mukozadaki mikroskobik bulgular (Erozyon/ülser, varsa derinliği, eşlik eden nekroz, eksüda, granülasyon dokusu, aktif yangı varlığı, epitelde displazi, metaplazi, kriptlerin kaybı, distorsiyonu, goblet hücre kaybı, kriptit, kript apsesi, lenfoid agregatlar, granülom varlığı ve tipi, bazal plazmasitozis vb) ayrıntılı olarak tariflenir. Fistül, fissür, psödopolip varsa kaydedilir.[9,10,12-14] Enfeksiyöz proçeslerde spesifik enfeksiyonun (örneğin tüberküloz basilinin neden olduğu nekrotizon granülomlar, sitomegalovirus nedeniyle oluşan intranükleer inkluzyonlar gibi) yaptığı lezyonlar aranır. Polip eksize edildiyse polip tipi (hiperplastik polip, tubuler adenom vb), saplı olarak eksize edildiyse total eksize olup olmadığı belirlenir.[12-14]

## Tümör nedeniyle yapılan kolorektal bölge rezeksiyonlarında raporlama

Tümörler için “College of American Pathologists (CAP)” raporlama önerisine göre, öncelikle rezeksiyon tipi (hemikolektomi, transvers kolektomi, sigmoidektomi -rektal/rektosigmoid kolon için low anterior rezeksiyon, total kolektomi, abdominoperineal rezeksiyon (Miles), lokal eksizyon vb) belirlenir. Tümörün lo-

kalize edilen yeri kaydedilir. Tümörün üç boyutu ölçülür.[1,2,8] Peritonun eksize edilip edilmemesine göre mezorektum alanın komplet/inkomplet çıkarılıp çıkarılmadığı yazılır.[3,4,6,7] Histolojik tip (adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, suamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom vb) ve grade [Gland oluşumu %50'den fazla ise iyi-orta derecede diferansiye (G1-2); %50'den az ise az-indiferansiye (G3-4)] verilir.[1,9,24-28]

Mikroskopik olarak tümörün içindeki lenfositik yanıt ile tümör çevresi lenfositik yanıta (yok/hafif/orta/belirgin) bakılır. Bunlar ve tümör alt tipi (müsinöz komponent varlığı/yokluğu ve yüksek grade), mikrosatellit instabiliteyi gösteren histolojik özelliklerdir.[29-32] Hastanın evresinde önemli olan mikroskopik olarak tümörün kolon duvarına yayılımı [mukozada sınırlı- pTis, submukoza (pT1)-muskularis propria (pT2)-subserozal yağlı doku veya perirektal yumuşak doku (pT3), seroza (pT4) invazyonu] belirtilir.[1,8]

Cerrahi sınırların karsinom/ adenomla tutulumunun varlığı/yokluğu yazılır ve en yakın cerrahi sınıra uzaklığı kaydedilir. Perinöral / lenfovasküler tümör invazyonu ve tümörle devamlılığı olmayan kolon duvar dışı uzanımlar olan tümör nodülü olup olmadığı yazılır.

Hastaya neoadjuvan kemoterapi verildiyse ve klinisyen tarafından bu bilgi aktarıldıysa tedavinin etkisinden bahsedilir. Rezidü tümör yoksa komplet yanıttır ve grade 0'dır. Orta derecede ve minimal rezidü tümör varsa grade 1 ve 2; tedavi yanıtı zayıf ya da yoksa grade 3 olarak raporlanır.[33-34] Tümör dışı barsak mukozasında herhangi bir değişiklik (polip, ülser vb) varsa yazılır ve en son patolojik evreleme (pTNM, 8.ed) verilir.[1,8]

Bölgesel lenf düğümlerinin durumu belirtilir. Bir bölgesel lenf nodunda metastaz varsa pN1a, 2-3 lenf nodundaysa pN1b, subseroza, periton olmayan perikolik veya perirektal bölgede lenf nodu metastazı olmaksızın tümör nodüllerinin varlığı durumunda pN1c, 4-6 bölgesel lenf nodu metastatikse pN2a, 7 ve üzeri lenf nodunda metastaz var pN2b olarak raporlanır. Uzak metastaz varsa M1 olarak değerlendirilir.[1,19-22]

İmmunohistokimyasal olarak Mismatch Repair Protein'lerine (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) bakıldıysa yazılır. Nükleer pozitiflik varsa mikrosatellit instabiliteye bakılmaz, eğer boyanmazsa instabilite olabilir bu yüzden ek olarak moleküler yöntemlerle mikrosatellit instabiliteye bakılır. Özellikle metastatik olgularda ve zaman zaman onkoloğun isteği doğrultusunda KRAS ve BRAF V600E mutasyon analizi yapılır ve elde edilen sonuç, kullanılan yöntem de belirtilerek rapor edilir.[29-32]

## Sonuç

Yapılan cerrahinin kalitesinin doğrudan değerlendirilmesi, cerrahlar ve patologlar arasında güven temelinde bir ilişki gerektirmektedir. Bir cerrahi materyalin değerlendirilmesinde, doğru ve etkili bir tedavi yönetimi, hastanın seyrinin tahmini için klinisyen ile patoloğun uyum içinde çalışması önem arz etmektedir. Bu makale, kolorektal tümörlerdeki evrelemeyi ayrıntılı olarak açıklayan bir metin olmaktan ziyade; özellikle kolorektal kanserli hastalara multidisipliner yaklaşımla klinisyenin, patoloğun yazdığı rapordaki prognostik parametrelere dikkatini çekmek için detaylandırılmadan hazırlanmıştır. Bu nedenle patologlar rapor hazırlarken, daha fazla ayrıntı için patoloji derneklerinin mevcut kılavuzlarına ayrıca göz atabilirler.[1,2,8] Bu makale ile klinisyenler, bir patoloji raporunu okurken, "makroskopi" ve "mikroskopi" kısmında yazılanları, hastanın kliniği ve radyolojisi ile birlikte yorumlayabilir.

## KAYNAKLAR


1. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975.
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. (2017). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer.
3. Park SH, Song CW, Kim YB, et al. Clinicopathological characteristics of colon cancer diagnosed at primary health care institutions. Intest Res. 2014;12(2):131-138. doi:10.5217/ir.2014.12.2.131
4. Feng Z, Shi X, Zhang Q, et al. Analysis of clinicopathological features and prognosis of 1315 cases in colorectal cancer located at different anatomical subsites. Pathol Res Pract. 2019;215(10):152560. doi:10.1016/j.prp.2019.152560
5. Matsunaga R, Kojima M, Nishizawa Y, et al. The utility of longitudinal slicing method for rectal specimen: pathological analysis of circumferential resection margin of intersphincteric resection for low-lying rectal cancer. Pathol Int. 2019;69(5):272-281. doi:10.1111/pin.12797
6. Roodbeen SX, de Lacy FB, van Dieren S, et al. Predictive Factors and Risk Model for Positive Circumferential Resection Margin Rate After Transanal Total Mesorectal Excision in 2653 Patients With Rectal Cancer. Ann Surg. 2019;270(5):884-891. doi:10.1097/SLA.0000000000003516
7. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol. 2002;26(3):350-357. doi:10.1097/00000478-200203000-00009
8. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. (2019). WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Geneva, Switzerland: WHO Press.
9. Chandler I, Houlston RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers-findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. Histopat-

hology. 2008;52(4):494-499. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.02976.x
10. Hagen CE, Farooq A. Histologic Evaluation of Malignant Polyps and Low-Stage Colorectal Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(12):1450-1454. doi:10.5858/arpa.2019-0291-RA
11. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004;127(2):385-394. doi:10.1053/j.gastro.2004.04.022
12. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy. 2013;45(10):827-834. doi:10.1055/s-0033-1344238
13. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2002;45(2):200-206. doi:10.1007/s10350-004-6147-7
14. Junginger T, Goenner U, Hitzler M, et al. Long-term results of transanal endoscopic microsurgery after endoscopic polypectomy of malignant rectal adenoma. Tech Coloproctol. 2017;21(3):225-232. doi:10.1007/s10151-017-1595-y
15. Otani K, Kawai K, Hata K, et al. Colon cancer with perforation. Surg Today. 2019;49(1):15-20. doi:10.1007/s00595-018-1661-8
16. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol. 2007;20(8):843-855. doi:10.1038/modpathol.3800791
17. Klaver CEL, Bulkmans N, Drillenburg P, et al. Interobserver, intraobserver, and interlaboratory variability in reporting pT4a colon cancer. Virchows Arch. 2020;476(2):219-230. doi:10.1007/s00428-019-02663-0
18. Panarelli NC, Schreiner AM, Brandt SM, Shepherd NA, Yantiss RK. Histologic features and cytologic techniques that aid pathologic stage assessment of colonic adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2013;37(8):1252-1258.
19. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? J Surg Oncol. 2002;81(2):63-69.
20. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years. Am J Surg Pathol. 2002;26(2):179-189.
21. Gorog D, Nagy P, Peter A, Perner F. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. Pathol Oncol Res. 2003;9(3):180-183.
22. Wijesuriya RE, Deen KI, Hewavisenthi J, Balawardana J, Perera M. Neoadjuvant therapy for rectal cancer down-stages the tumor but reduces lymph node harvest significantly. Surg Today. 2005;35(6):442-445.
23. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR, et al. Colorectal adenocarcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. Mod Pathol 2007;20:729–733.
24. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet ring cell carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2005;48(6):1161-1168.
25. Chandler I, Houlston RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers-findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. Histopathology. 2008;52(4):494-499.
26. Cho YB, Chun HK, Yun HR, Kim HC, Yun SH, Lee WY. Histological grade predicts sur-

vival time associated with recurrence after resection for colorectal cancer. Hepatogastroenterology. 2009;56(94-95):1335-1340.
27. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. Acta Oncol. 2010;49(1):57-62.
28. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Domati F, Tuccari G. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. Hum Pathol. 2015;46(11):1722-1729.
29. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol. 2012;107(9):1315-1330.
30. Greenson JK, Bonner JD, Ben-Yzhak O, et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas. Am J Surg Pathol. 2003;27(5):563-570.
31. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med. 2009;11(1):35-41
32. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol. 2010;28(20):3219-3226.
33. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al. Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. Ann Surg. 2002;236(1):75-81.
34. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. Cancer. 2008;112 (1):50-54.