

Prise en charge des polypes colorectaux dégénérés

Management of malignant colorectal polyps

Jean-Christophe Saurin, Marielle Guillet, Denis Heresbach, Bruno Vedrenne, Valérie Hervieux, René Laugier, Thierry Ponchon, et la commission recommandation de la SFED

Hôpital Édouard-Herriot, service d'hépatogastroentérologie, pavillon H, 69437 Lyon Cedex 03, France

e-mail : <jean-christophe.saurin@inserm.fr>

Résumé

Après résection endoscopique d'un adénome dégénéré, les adénocarcinomes intramuqueux réséqués en un fragment ne sont pas une indication de chirurgie complémentaire. Dans le cas d'un foyer d'adénocarcinome envahissant la sous-muqueuse, quatre critères incontournables sont à prendre en compte et doivent conduire, si la situation du patient le permet, à une chirurgie complémentaire : la présence d'une invasion lymphatique ou vasculaire, le caractère indifférencié, enfin l'absence d'une marge d'au moins 1 mm. Le cinquième critère péjoratif est une invasion sous-muqueuse dépassant 1 000 µM. Un autre critère, moins bien évalué et moins reproductible, est la présence d'un *budding* (foyers de cellules isolées, ou indifférenciées, ou d'aspect plus agressif en périphérie de la tumeur). En l'absence de critère péjoratif, le traitement endoscopique peut être considéré comme carcinologique, malgré le minime risque d'invasion ganglionnaire, à mettre en balance avec le risque opératoire.

■ **Mots clés** : carcinome colorectal, adénocarcinome sous-muqueux, adénocarcinome intramuqueux, résection endoscopique, chirurgie, invasion ganglionnaire

Abstract

Following endoscopic resection of a cancerous polyp, there is no surgical indication for one-piece intra-mucosal cancer. In the situation of sub-mucosal infiltrating cancer, four major histologic criteria are in favour of complementary surgery, whenever the patient's status allows this option: the presence of lymphatic or vascular invasion, a grade III histology and the absence of at least 1 mm clear margin. One additional important criterion is a sub-mucosal infiltration deeper than 1 000 µM. The validated one is the "budding" criteria (isolated or undifferentiated or aggressive tumor cell foci at the tumor margin). Without negative criteria, the endoscopic treatment can be considered as satisfying on a carcinologic point of view, knowing the very low risk of node invasion to be balanced with the surgical risk.

■ **Key words**: colorectal cancer, sub-mucosal adenocarcinoma, intramucosal adenocarcinoma, endoscopic resection, surgery, node invasion

Chaque année en France, sont réalisées un million de coloscopies, permettant l'exérèse de 600 000 polypes et le diagnostic de

38 000 tumeurs [1]. Sur ces 600 000 polypes, environ 300 000 sont des adénomes, dont 10 % (30 000) sont en dysplasie de haut grade (stade 4.1

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : J.-C. Saurin

Pour citer cet article : Saurin JC, Guillet M, Heresbach D, Vedrenne B, Hervieux V, Laugier R, Ponchon T. Prise en charge des polypes colorectaux dégénérés. *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 486-491. doi : 10.1684/hpg.2011.0638

dans la classification de Vienne) et 1,6 % (4 800) correspondent à un polype dégénéré, correspondant à un cancer intramuqueux (V4.4) ou sous-muqueux (V5). Lorsqu'un polype dégénéré a été enlevé par une technique endoscopique (polypectomie, mucosectomie, dissection sous-muqueuse), la question du risque de dissémination ganglionnaire ou métastatique à distance se pose. Ce risque justifie la discussion, classique en réunion de concertation, d'une chirurgie complémentaire qui traite un éventuel envahissement ganglionnaire.

“ 1,6 % des polypes réséqués sont dégénérés ”

Situation du problème : faut-il ou non opérer après résection endoscopique d'un adénome dégénéré ?

La découverte d'un foyer de cancer au sein d'un adénome réséqué par voie endoscopique (polypectomie, mucosectomie, dissection sous-muqueuse) pose la question d'un risque « d'évolution défavorable » dont la définition varie selon les études. Concrètement, trois problèmes devraient être distingués :

- une récurrence locale muqueuse ou pariétale qui correspond à une résection incomplète initiale ;
- une récurrence ganglionnaire invisible en endoscopie ;
- une récurrence métastatique.

De ces trois risques, le seul qui soit évalué de façon satisfaisante est le risque d'envahissement ganglionnaire. On connaît en effet très mal le risque de récurrence muqueuse, bien que le principal critère soit probablement la présence d'une résection complète avec marges saines (la largeur de ces marges n'est d'ailleurs pas bien définie, variant de 0 à 2 mm dans la littérature, et est difficile à évaluer par un anatomopathologiste du fait des artefacts d'électrocoagulation. Une limite de 1 mm est admise par consensus) [2]. En outre, le risque de métastases existe, même après traitement chirurgical radical, pour des cancers envahissant la sous-muqueuse. Aucun critère ne permet de prédire aujourd'hui de façon scientifique ce risque de métastase, bien qu'il faille se méfier particulièrement des cancers de grade III histologique (indifférenciés) [3].

En pratique, la discussion en RCP consiste à évaluer :

- l'impression endoscopique de résection complète ou non et la qualité de la résection (en une pièce, par mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) .

– le risque d'envahissement ganglionnaire selon un pourcentage probabiliste situé entre 1 et 25 % pour un cancer envahissant la sous-muqueuse .

– Le risque chirurgical qui doit toujours rester présent à l'esprit : une résection colique segmentaire s'associe à un risque de mortalité de 2 % dans une population de moins de 70 ans, mais peut s'élever à plus de 10 % chez des personnes plus âgées (4 et 23 %) [4].

Le contexte scientifique

Dans le cadre d'une thèse récemment soutenue à Lyon, une revue de la littérature a identifié 43 études s'intéressant à la situation d'une lésion néoplasique dégénérée colorectale traitée par résection locale. Ces études sont très hétérogènes : dans leurs critères d'inclusion, dans leur définition des critères potentiellement péjoratifs (par exemple la définition du *budding*, correspondant à la présence de cellules indifférenciées ou isolées ou d'aspect « agressif » en périphérie de la zone de cancer, est très variable), dans l'existence ou non d'un recul/suivi à partir de la résection initiale (rarement de façon prospective, rétrospective le plus souvent). Pour chaque critère, il est donc nécessaire de réaliser une synthèse de ces études (exemple du *budding* et de l'invasion sous-muqueuse, *tableaux 1 et 2*) afin d'aboutir à considérer ou non, selon une sorte « d'avis d'expert » ce critère comme important. Une synthèse de cette analyse a été publiée sous la forme d'une recommandation de la SFED, issue d'une réflexion collégiale [5].

Une situation simple : adénome dégénéré avec adénocarcinome intramuqueux

La première situation est celle d'un polype présentant un foyer de carcinome intramuqueux, respectant la musculaire muqueuse, classé 4.2-4.4 selon la classification de Vienne [6]. Le cas du cancer intramuqueux, comme l'indique la classification de Vienne qui le classe au même stade que l'adénome en dysplasie de haut grade (V 4.1), n'est pas une situation péjorative au niveau colique. En effet, du fait de l'absence de structure vasculaire, lymphatique ou sanguine, dans la muqueuse colorectale, le risque de dissémination ganglionnaire ou hématogène est nul. Le seul risque dans cette situation provient d'une exérèse incomplète (marge latérale envahie), situation qui n'est que rarement rencontrée dans le cas d'un polype pédiculé, et plus classique dans le cas d'une lésion plane ou sessile, surtout lorsque la résection est réalisée en

Tableau 1. Importance du budding dans le risque d'envahissement ganglionnaire et hétérogénéité des définitions.

	Type d'étude	% N+ tot	Nb	Critère	Résultat (% N+) ^a
Sakugari 2003	E/CS	5,1	271	C peu différenciées au front d'invasion	2,5 vs 21
Egashira et al., 2004 [8]	C	9,2	140	Budding	0 vs 15,5
Kitajima et al., 2004 [15]	C	9,7	865	C dissociées au front d'invasion	2,6 vs 16
Shimomura 2004	C	10,5	171	Sprouting	2,8 vs 24
Ueno et al., 2004 [10]	EC	251 SM	251	Budding	8 vs 48
Hori et al., 2005 [16]	C	16,6	120	C dissociées au front d'invasion	3,2 vs 31
Wang et al., 2005 [13]	CS	10	159	Budding	3,8 vs 45,8
Yamaguchi 2008	EC	9,7	164	Budding 1 vs 2, 3	5 vs 37,5
Ishikawa et al., 2008 [17]	C	25	71	Budding	14,2 vs 63,8
Choi et al., 2008 [18]	E/CS	10,3	81	Budding	2,6 vs 43,7

Type d'étude : C : résection chirurgicale sans suivi ; EC : résection endoscopie puis chirurgie ou chirurgie d'emblée, sans suivi ; E/CS : endoscopie sans chirurgie ou résection endoscopique puis chirurgie ou chirurgie d'emblée, avec suivi.

^a Ces résultats ne tiennent pas compte des patients présentant une récurrence à distance (métastatique ou locale).

plusieurs fragments (*piece-meal*). Le plus souvent, il s'agit d'un foyer limité d'adénocarcinome, décrit comme intramuqueux strict par l'anatomopathologiste. La conduite pratique, dans le cas d'un polype dégénéré avec foyer de carcinome intramuqueux, est une confirmation auprès des anatomopathologistes :

- du caractère intramuqueux strict ;
 - du fait que la résection passe à distance de ce foyer.
- Dans cette situation, si ces critères sont respectés, un patient ne devrait pas être opéré, et la surveillance du patient doit être organisée à trois ans, comme tout adénome avancé réséqué de façon complète.

Tableau 2. Importance de la profondeur d'invasion dans le risque d'envahissement ganglionnaire et hétérogénéité des critères.

	Type d'étude	Nb	N+ tot (%)	Critère évalué	Résultat (% N+)
Kaneko et al., 2007 [19]	C	268	10,1	< 1 000 vs > 1 000 µM	1,5 vs 13,8
Choi et al., 2008 [18]	C	168	20,2	SM1 ou SM2 vs SM3 (> 2/3 de la SM)	9,8 vs 38,5 (SM1 4 %)
Yamauchi 2008	EC	161	9,7	< 1 500 vs > 100 µM	0 vs 17,7
Yasuda et al., 2007 [20]	C	86	13	< 1 000 vs > 1 000 µM	0 vs 21
Tominaga et al., 2005 [21]	155	155	12,3	< 1 300 vs > 1 300 µM	0 vs
Ueno et al., 2004 [10]	E/CS	292	11,3	< 2 000 vs > 2 000 µM	3,9 vs 17
Kitajima et al., 2004 [15]	C	865	9,7	< 1 000 vs > 1 000 µM	1,5 ^a vs 12,5

SM : sous-muqueuse. Type d'étude : C : résection chirurgicale sans suivi ; EC : résection endoscopie puis chirurgie ou chirurgie d'emblée, sans suivi ; E/CS : endoscopie sans chirurgie ou résection endoscopique puis chirurgie ou chirurgie d'emblée, avec suivi.

^a Trois cas tous sur polype pédiculé avec invasion lymphatique et deux cas sur trois indifférenciés.

“ **Du fait de l'absence de structure vasculaire, lymphatique ou sanguine dans la muqueuse colorectale, le risque de dissémination ganglionnaire ou hématogène est nul en cas de cancer intramuqueux** ”

Adénome dégénéré avec envahissement sous-muqueux

Les critères incontournables

Dans le cas d'un cancer sous-muqueux, le risque d'envahissement ganglionnaire est réel, même si le cancer colorectal est moins lymphophile que d'autres cancers digestifs. Le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 0 à 30 % en fonction des caractéristiques histologiques de la tumeur. Ce risque est nettement inférieur par comparaison avec un cancer très lymphophile comme le cancer épidermoïde de l'œsophage (risque entre 30 et 50 %).

“ **Le risque d'envahissement ganglionnaire varie de 0 à 30 % en fonction des caractéristiques histologiques de la tumeur** ”

Selon les études, il semble important de distinguer la situation du polype pédiculé et du polype sessile ou plan. Le traitement endoscopique des cancers sous-muqueux développés sur des polypes pédiculés est mieux évalué que le traitement endoscopique des cancers sous-muqueux sur lésion sessile, bien que la majorité des études incluent différentes morphologies de lésion. Dans le premier cas, la décision peut s'appuyer sur plusieurs études prospectives ayant évalué le devenir à long terme de patients chez qui un polype dégénéré a été enlevé par voie endoscopique (situation réelle). Dans le deuxième cas, seule des études chirurgicales permettent d'évaluer certains critères anatomopathologiques de risque d'envahissement ganglionnaire, mais ces critères n'ont pas été validés en conditions réelles, à savoir par le suivi sur plusieurs années de patients traités par endoscopie. Ce manque de validation rend plus à risque le traitement endoscopique de ce type de cancers.

Les deux premières études portant sur le sujet sont celles de Morson *et al.* en 1984, ne considérant que les lésions pédiculées, et celui de Haggitt *et al.* en 1985 identifiant les deux types de lésions [3, 7]. Le travail de Haggitt *et al.* suggérait une situation plus favorable pour les polypes dégénérés pédiculés, avec un risque de dissémination ganglionnaire ou métastatique inférieur à 10 % lorsque le pied du polype n'était pas envahi, par comparaison aux polypes sessiles pour lesquels ce risque était de 27 % [7]. Cependant, ce critère morphologique n'a jamais été

confirmé par des études plus modernes, soit n'est pas identifié (dans la majorité des études). Une analyse moderne comparée avec les critères de Haggitt *et al.* montre bien leur manque de spécificité qui conduirait à opérer inutilement de nombreux patients (en pratique 117 sur 140 (83 %) dans le travail de Egashira *et al.*) [8].

Plusieurs critères importants ont en revanche été définis et validés dans les années 1984-1995 par trois études incluant un groupe de patients traités par endoscopie seule et suivi pendant une longue durée (au moins cinq ans) [2, 3, 9]. Ces critères ont été confirmés par de nombreuses études chirurgicales pures corrélant ces critères à la présence d'un envahissement ganglionnaire. Ces critères font référence et sont aujourd'hui incontournables, dans le compte rendu anatomopathologique, comme lors de la discussion en RCP (*figure 1*) :

- une marge de 1 mm de tissu sain ;
- l'absence d'invasion lymphatique ;
- l'absence d'invasion vasculaire ;
- le caractère bien ou moyennement différencié de la tumeur.

En présence de ces quatre critères, le risque d'évolution défavorable, et en particulier d'envahissement ganglionnaire, est faible, de 0 à 2,9 %. En revanche, si un seul de ces critères est présent, le risque d'évolution péjorative est beaucoup plus élevé, et l'attitude recommandée est la chirurgie, plutôt qu'un traitement complémentaire [2, 3, 9].

Un critère important : l'invasion sous-muqueuse

La profondeur de l'invasion sous-muqueuse (mesurée à partir de la musculaire muqueuse pour une lésion sessile ou plane, et à partir de la musculaire muqueuse ou de la limite « Haggitt 2 » dans le cas de lésions pédiculées) est un critère très fréquemment corrélé au risque d'envahissement ganglionnaire. La limite à risque est très variable d'une étude à l'autre (*tableau 2*). Une limite inférieure à 1 000 μM semble consensuelle pour témoigner d'un risque très faible [8, 10]. Sur avis d'expert, ce critère peut être reconnu et discuté lors d'une RCP et devrait être précisé dans le compte rendu histologique.

“ **Une limite inférieure à 1 000 μM de l'envahissement sous-muqueux semble consensuelle pour témoigner d'un risque très faible** ”

Critères à valider

• Le budding

Le *budding* est la présence de foyers de cellules isolées/indifférenciées/agressives à la frontière de la tumeur. Il est

probable que la reproductibilité de ce critère est faible entre anatomopathologistes et la définition est par trop variable d'une étude à l'autre dans la littérature. Il semble aujourd'hui difficile de le retenir sans plus de validation malgré le fait que de nombreuses études incluent un critère de ce type qui, en analyse multivariée, est souvent significatif : une définition internationale homogène est nécessaire, puis une validation sur plusieurs études au moins rétrospective concordantes.

“ Le budding est la présence de foyers de cellules isolées/indifférenciées/agressives à la frontière de la tumeur ”

• Les autres critères

Des séries importantes chirurgicales récentes suggèrent l'intérêt de critères nouveaux et vraiment peu validés. On peut citer :

- la présence d'une infiltration lymphoïde de la tumeur (critère positif) [8] ;
- l'architecture périphérique de la lésion incluant un contingent « cribriforme » (critère négatif associé à un taux d'invasion ganglionnaire plus élevé) [8].

L'utilisation potentielle de ces critères dans le futur nécessite :

- une définition validée nationale/internationale ;
- une étude prospective incluant un suivi à long terme après résection endoscopique seule et évaluation *a priori* de ces critères.

Métastases à distance : même une chirurgie radicale ne permet pas d'affirmer l'absence de risque

En cas de polype colorectal dégénéré avec envahissement de la sous-muqueuse, plusieurs études rapportent des cas de métastases à distance malgré une chirurgie optimale et un curage ganglionnaire, réalisés soit d'emblée [11-13], soit après résection endoscopique [3, 14]. Sur cinq études cumulant 380 patients opérés, 19 évolutions métastatiques (5,0 %) sont ainsi recensées : les précisions manquent sur ces cas, mais pour dix cas renseignés il s'agissait de cancer N0 et le plus souvent bien ou moyennement différenciés. Le statut ganglionnaire positif est dans certaines séries corrélé à ce risque (34 % vs 5,4 % N+ vs N0) [11]. Il est impossible sur les données publiées de savoir si d'autres critères péjoratifs (différentiation, invasion lymphatique, *budding*) permettraient de prédire ce risque qui ne concerne pas que les tumeurs N+. Il semble en revanche nécessaire de garder à

l'esprit cette donnée lors de la discussion en RCP, même si ces données correspondent à des travaux réalisés avant la généralisation d'une chimiothérapie adjuvante en cas d'adénopathie envahie.

“ En cas de polype colorectal dégénéré avec envahissement de la sous-muqueuse, plusieurs études rapportent des cas de métastases à distance malgré une chirurgie optimale et un curage ganglionnaire ”

Conclusion

Discuter une chirurgie complémentaire après résection endoscopique d'un adénome dégénéré est un débat de risque-efficacité qui doit tenir compte du risque d'envahissement ganglionnaire (prévenu par une chirurgie complémentaire) et du risque de décès périopératoire qui peut devenir significatif chez un patient âgé. Une discussion de chirurgie complémentaire ne devrait avoir lieu que dans le cas d'un cancer franchissant la musculaire muqueuse, puisqu'un carcinome intramuqueux strict ne présente aucun risque d'envahissement ganglionnaire. Dans le cas d'une atteinte de la sous-muqueuse, des données prospectives de qualité, fondées sur plusieurs études incluant pour certaines un long suivi des patients, permettent de proposer quatre à cinq critères précis autorisant de prendre une décision

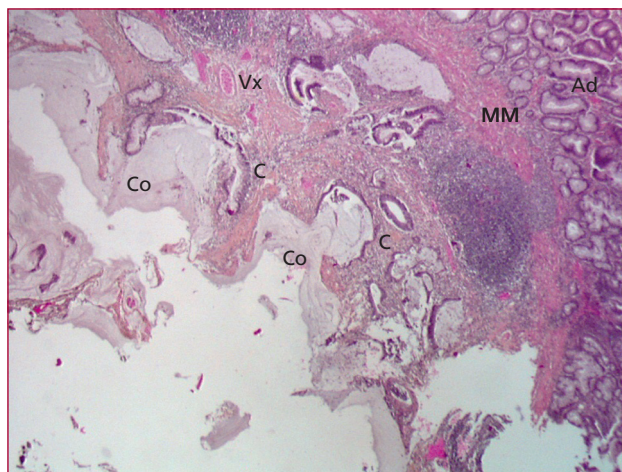


Figure 1. Résultat anatomopathologique d'une mucosectomie en un fragment d'un adénome de 2 cm du côlon droit. Histologie finale : adénocarcinome (C) infiltrant la sous-muqueuse, avec limite de résection inférieure en pleine zone tumorale colloïde (Co). Une exérèse chirurgicale complémentaire apparaît justifiée malgré l'absence d'invasion lymphatique, d'envahissement vasculaire (Vx), et le caractère bien différencié de la tumeur. MM : musculaire muqueuse ; Ad : adénome.

Take home messages

- La chirurgie complémentaire après résection d'un adénome dégénéré (colectomie segmentaire) s'associe à une mortalité de 2 à plus de 10 % selon l'âge du patient ;
- Devant un adénome dégénéré avec invasion de la sous-muqueuse, quatre voire cinq critères sont indispensables au niveau du compte rendu anatomopathologique :
 - une marge de 1 mm de tissu sain ;
 - l'absence d'invasion lymphatique ;
 - l'absence d'invasion vasculaire ;
 - le caractère bien ou moyennement différencié de la tumeur ; une invasion de la sous-muqueuse inférieure à 1 000 µM.
- Si l'un de ces critères est absent, une chirurgie complémentaire doit être envisagée selon l'opérabilité du patient.
- On peut ajouter à la discussion un critère potentiellement corrélé avec un risque d'envahissement ganglionnaire moindre : l'absence de *budding*. Les six critères ci-dessus devraient faire partie du « compte rendu anatomopathologique idéal ».
- Cinq pour cent des cancers sous-muqueux, malgré une chirurgie optimale et un curage ganglionnaire, ont une évolution métastatique à distance d'origine hématogène.

de chirurgie complémentaire. Des critères histologiques plus précis et peut-être plus spécifiques nécessiteraient une validation par un travail de suivi prospectif plus moderne.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

Les références les plus importantes sont en gras.

1. Canard JM, Arpurt JP, Boustière C, et al. La coloscopie en France en 2005 : résultats d'une enquête prospective de la Société française d'endoscopie digestive (SFED). *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : A1.
2. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 1657-65.
3. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984 ; 25 : 437-44.
4. Schmelzer TM, Mostafa G, Lincourt AE, et al. Factors affecting length of stay following colonic resection. *J Surg Res* 2008 ; 146 : 195-201.
5. Heresbach D, Vedrenne B, Laugier R, et al. Conduite à tenir après polypectomie ou mucosectomie rectocolique selon le résultat de l'analyse d'anatomie pathologique. *Acta Endoscopica* 2011 ; doi:10.1007/s10190-011-0180.
6. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003 ; 52 : 1127-32.
7. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985 ; 89 : 328-36.
8. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 503-11.
9. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 1801-7 [comment].
10. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 385-94.
11. Hase K, Shatney CH, Mochizuki H, et al. Long-term results of curative resection of "minimally invasive" colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 19-26.
12. Masaki T, Sugiyama M, Matsuoka H, et al. Clinical utility of grading criteria for submucosal invasion in the prognosis of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 37-44.
13. Wang HS, Liang WY, Lin TC, et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 1182-92.
14. Netzer P, Forster C, Biral R, et al. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998 ; 43 : 669-74.
15. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004 ; 39 : 534-43.
16. Hori H, Fujimori T, Fujii S, et al. Evaluation of tumor cell dissociation as a predictive marker of lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 938-45.
17. Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Yokoo T, Ishii T. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer* 2008 ; 112 : 924-33.
18. Choi PW, Yu CS, Jang SJ, Jung SH, Kim HC, Kim JC. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg* 2008 ; 32 : 2089-94.
19. Kaneko I, Tanaka S, Oka S, et al. Lymphatic vessel density at the site of deepest penetration as a predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007 ; 50 : 13-21.
20. Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A, Shiraishi N, Higashi H, Kitano S. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum* 2007 ; 50 : 1370-6.
21. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with non-pedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005 ; 48 : 92-100.