

# Consensus en endoscopie digestive : Conduite à tenir après polypectomie ou mucosectomie rectocolique selon le résultat de l'analyse d'anatomie pathologique

## Consensus in gastrointestinal endoscopy: how histological appearances should influence management after rectocolic polypectomy or mucosal resection

Chargé de projet : D. Heresbach

Groupe de travail : B. Vedrenne, R. Laugier

Groupe de lecture : J.-C. Saurin, P. Burtin, E. Bories, M. Guillet, T. Ponchon, B. Richard-Molard, et le conseil d'administration J.-P. Arpurt, C. Boustière, P. Bulois, P. Burtin, A. Calazel, J.-M. Canard, D. Heresbach, G. Lesur, J. Lapuelle, R. Laugier, F. Prat, B. Pujol, B. Richard-Molard, J.-C. Saurin, R. Systchenko, P. Pienkowski, T. Ponchon

© Springer-Verlag France 2011

### Introduction

Le traitement des lésions néoplasiques superficielles rectocoliques est endoscopique ou chirurgical. Les techniques endoscopiques comprennent la polypectomie, la mucosectomie endoscopique (EMR : *endoscopic mucosal resection*) et la dissection sous-muqueuse (ESD : *endoscopic sub-mucosal dissection*), définies comme la résection d'un fragment de la paroi digestive comportant la muqueuse et la musculaire muqueuse, cette résection emportant souvent une partie de la sous-muqueuse. Ces techniques constituent une alternative au traitement chirurgical en permettant un traitement conservateur de l'organe.

La polypectomie ou mucosectomie « à visée R0 » signifie que l'ablation est réalisée de façon à ce que l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection puisse formellement conclure à l'exérèse complète de la lésion. Pour cela, il faut :

- une marge de tissu sain entre le plan de coupe et la lésion, en profondeur et latéralement ;
- et la résection doit avoir été réalisée en une seule pièce et non par fragments.

Après analyse anatomopathologique selon la classification de Vienne modifiée (Annexe A), le choix doit se faire entre une simple surveillance endoscopique et une chirurgie complémentaire.

### Critères de choix

L'indication d'une résection chirurgicale complémentaire ou de simple surveillance doit prendre en compte les cinq risques suivants :

- le risque d'envahissement sous-muqueux en cas de carcinome ;
- le risque de laisser en place du tissu néoplasique ;

- le risque, en cas de présence d'un carcinome, de métastases ganglionnaires ;
- le risque de complication de la résection endoscopique elle-même ;
- le risque opératoire.

### Risque d'envahissement sous-muqueux

Il faut pour cela utiliser la classification de Paris qui concerne l'aspect macroscopique des polypes (Annexe B). Le taux d'envahissement carcinomateux de la sous-muqueuse est respectivement de 4 à 8 % pour les types 0-I (Ip ou Ips ou Is), de 4 à 14 % pour les types 0-IIa, de 25 % pour les types 0-IIb et de 25 à 32 % pour les types 0-IIc.

Les auteurs japonais décrivent également des lésions à large extension latérale (LST = *lateral spreading tumor*). Ces lésions peuvent être très larges et présenter des zones exophytiques nodulaires et/ou des zones planes ou déprimées. En cas de carcinome, leur taux d'envahissement sous-muqueux est de 6 % dans les formes avec nodules exophytiques et de 14 % dans les formes sans nodules.

À côté de la classification de Paris, celle de Kudo (Annexe C) vise non seulement à déterminer la nature histologique, mais également le degré d'envahissement carcinomateux d'une lésion à partir de l'aspect des cryptes glandulaires. L'emploi de cette classification est souhaitable mais difficile, surtout pour les lésions larges, et ne peut pas suffire à faire renoncer à une tentative de mucosectomie à cause d'une seule suspicion d'envahissement sous-muqueux. Seule la classe V de la classification de Kudo, avec une précision de l'ordre de 85 %, est associée à un important risque d'envahissement sous-muqueux de 40 %.

### Risque de laisser en place du tissu adénomateux en dysplasie

Si la résection n'est pas R0, il y a un risque de persistance de tissu adénomateux. L'absence de limite saine sur la pièce d'exérèse endoscopique du fait de lésions d'électrocoagulation ne signifie pas toujours la persistance de tissu néoplasique laissé en place, car ce dernier peut avoir été détruit par la coagulation. Par ailleurs, essayer d'obtenir à chaque fois une marge de tissu sain peut conduire à prendre des risques (perforation) qui peuvent être disproportionnés pour le bénéfice souhaité. Le risque en cas de doute sur une résection R0 est qu'une zone de carcinome sous-muqueux ait pu être détruite par l'électrocoagulation. L'autre risque, en cas d'adénome, qui est de laisser en place quelques résidus adénomateux, est supprimé par la nécessité d'un contrôle endoscopique à moins de trois mois en cas de résection non R0 pour effectuer un traitement complet. Cette persistance est souvent comptabilisée avec les réelles récidives : une récidive locale des lésions est observée dans 10 % des mucosectomies colorectales dont le diamètre initial ou la résection en multiples fragments sont des facteurs favorisants bien établis.

### Risque de métastases ganglionnaires en cas de carcinome

Pour que l'exérèse soit efficace sur le plan carcinologique, le risque de métastases ganglionnaires doit être nul ou négligeable. Ce risque de métastases ganglionnaires est fonction du niveau d'envahissement pariétal par le cancer. C'est donc l'analyse de la lésion après la polypectomie ou la mucosectomie qui est décisive, en affirmant en particulier la profondeur maximale d'envahissement.

À partir d'analyses de pièces opératoires, les carcinomes sous-muqueux ont un risque de métastases ganglionnaires nul ou négligeable à cinq conditions dont les quatre premiers sont usuellement nommés critères « qualitatifs de sécurité » :

- que le cancer soit bien ou moyennement différencié ;
- qu'il n'existe pas d'embolies lymphatiques ou vasculaires ;
- que le front d'invasion ne soit pas disloqué (*budding*) ;
- que la marge de sécurité soit saine, une marge de 1 mm étant habituellement recommandée ;
- que l'envahissement de la sous-muqueuse ne dépasse pas 1 000  $\mu\text{m}$ .

Pour les lésions non pédiculées (Annexe D), un envahissement sous-muqueux est associé à un envahissement ganglionnaire synchrone ou métachrone de 20 et 30 % si l'atteinte sous-muqueuse est supérieure à 2 000  $\mu\text{m}$ . Quand un de ces critères « qualitatifs de sécurité » n'est pas respecté

pour un carcinome sous-muqueux, la résection chirurgicale est nécessaire, sauf s'il existe une contre-indication chirurgicale amenant à décider selon un algorithme (Annexe E). Un envahissement de la sous-muqueuse ne dépassant pas 2 000  $\mu\text{m}$  peut être accepté en cas de comorbidité si ce critère est le seul présent, les quatre autres critères de sécurité étant présents.

Pour les lésions pédiculées (Annexe F), en cas de carcinome intramuqueux, le risque ganglionnaire est nul (Haggitt 0) ou minime en cas d'envahissement sous-muqueux du pédicule tant que cet envahissement ne dépasse pas le collet (Haggitt 1 et 2) et atteint 15 % lorsque l'envahissement sous-muqueux atteignait la partie pariétale du pédicule en dessous du collet (Haggitt  $\geq 3$ ) et 27 % lorsque la sous-muqueuse du pédicule était atteinte au niveau de la paroi colique. Ainsi, dans deux études certes endoscopiques et rétrospectives, le taux de métastases ganglionnaires était de 0% (Haggitt 0, 1 ou 2) et s'élevait à 23 et 19 % en cas de lésion classée Haggitt 3 ou 4.

### Risque opératoire

Un risque opératoire élevé peut conduire à relativiser le risque de métastases ganglionnaires. Ce risque opératoire élevé doit être apprécié par un chirurgien et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les carcinomes sous-muqueux. À titre indicatif, ce risque est connu pour une colectomie segmentaire réglée et de l'ordre de 2 % avant 70 ans pour s'élever à 10–12 % après 70 ans. Dans une très large étude de plus de 19 000 patients, la morbidité postopératoire précoce (< 30<sup>e</sup> jour) était de 22 et 34 %, toutes causes confondues avant et après 80 ans. La morbidité et la mortalité avant 79 ans étaient de 34 et 2,5 % et s'élevaient à 44 et 8 % après 80 ans.

## Recommandations en pratique

### Préparation de la pièce pour analyse histologique

Le pédicule doit être repéré pour les polypes Ip ou Ips par un tatouage de la pièce ou un fil de suture ou un épinglage.

La pièce de mucosectomie doit être mise à plat par épinglage sur un liège ou placée entre deux films de mousse dans une cassette d'inclusion, ou maintenue à plat dans un papier-filtre fermé par des trombones. Chaque lésion est numérotée et doit être mise dans un flacon spécifique repéré par le même numéro qui est reporté dans le compte rendu d'endoscopie. Éventuellement, des lésions de même aspect, de même taille et de localisation proche peuvent être mises dans le même flacon. Il est nécessaire que le pathologiste dispose de la numérotation des lésions ou du compte rendu d'endoscopie indiquant ces numéros.

### Étude histologique de la lésion enlevée par polypectomie ou mucosectomie

Un découpage de la lésion en bandes parallèles, idéalement de 1 mm de largeur, une analyse de chaque bande sur toute sa longueur et hauteur, et une mesure micrométrique de la hauteur d'envahissement pariétal par rapport à la musculaire muqueuse sont nécessaires. Le compte rendu doit décrire la lésion selon la terminologie de l'OMS en mentionnant en clair, en cas de carcinome, le niveau exprimé en  $\mu\text{m}$  de l'infiltration sous-muqueuse du contingent carcinomateux par rapport à la musculaire muqueuse et la distance du front tumoral par rapport aux limites de résection profonde et latérale.

La version modifiée de la classification de Vienne (Annexe A) doit être utilisée en pratique quotidienne (meilleure reproductibilité interobservateur et codification de la prise en charge des lésions par chirurgie complémentaire ou surveillance endoscopique).

### Traitement complémentaire chirurgical

La décision relève d'une évaluation du risque de métastases secondaires par diffusion vasculaire (lymphatique ou hémotogène) et en particulier du risque de ganglions lymphatiques, siège de cellules néoplasiques. Si la diffusion est déjà réalisée lors de la résection endoscopique, elle n'est pas prévenue par la chirurgie complémentaire, mais elle permet un curage des ganglions de proximité. La décision opératoire ne peut relever que de l'évaluation de la balance entre le risque ganglionnaire et le risque opératoire. En cas de carcinome, la surveillance endoscopique exclusive ne peut être proposée que si les cinq critères de sécurité sont respectés, l'affirmation de ces critères requérant une exérèse en une seule pièce.

Si la méthode d'analyse anatomopathologique n'est pas précisée ou ne peut être complètement obtenue, il est recommandé de situer la limite de l'envahissement autorisant une surveillance endoscopique à la musculaire muqueuse et de recourir au traitement chirurgical si la musculaire muqueuse est dépassée (Annexe E).

Quand l'analyse histologique de la lésion décrit une classe de Vienne 4.4, le traitement strictement endoscopique des carcinomes intramuqueux est validé pour les résections en un seul fragment, seule condition permettant d'affirmer avec certitude la localisation intramuqueuse, les autres modalités de résection (deux fragments ou plus) devant être discutées au cas par cas.

Dans les autres cas de carcinome, quand la classification histologique de la lésion est de la classe Vienne 4.4 en multiples fragments ou de type Vienne 5 en un seul fragment, le dossier doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire, et le patient doit être informé des options de prise en charge.

Deux situations méritent d'être détaillées :

- en cas de lésion sous-muqueuse envahissant la partie moyenne (entre 1 000 et 2000  $\mu\text{m}$ ) de la sous-muqueuse, avec présence des quatre critères qualitatifs de sécurité, il n'y a pas d'étude spécifique portant sur ce sous-groupe, ni d'argument dans les études publiées pour affirmer qu'il existe un risque ganglionnaire important dans ce sous-groupe. En analyse univariée, la limite d'invasion pour l'existence d'un risque ganglionnaire est de 1 500 à 2 000  $\mu\text{m}$ . Le risque ganglionnaire pour ces patients est au maximum décrit à 0,7 % en cas de présence des quatre critères qualitatifs de sécurité ;
- en cas de lésion sous-muqueuse envahissant sa partie superficielle et d'absence d'un seul critère qualitatif de sécurité, le risque ganglionnaire de 21 % est global, toutes profondeurs d'envahissement confondues, ne distinguant pas les cas d'envahissement sous-muqueux de type sm1 et sm2. Il existe trois études concordantes pour ne pas exiger la présence de tous les critères qualitatifs en cas de carcinome sous-muqueux de 1 000 à 2 000  $\mu\text{m}$  ; en cas de risque opératoire majeur, les données publiées évaluent ce risque comme étant au plus de 3 % dans une série de 168 cas avec 95 carcinomes superficiels en cas d'absence d'un seul critère de qualité de sécurité.

Pour les polypes pédiculés, les avantages de la chirurgie complémentaire des lésions classées Haggitt 3 sur la balance risque/bénéfice avec présence par ailleurs de tous les quatre critères qualitatifs de sécurité n'ont pas été confirmés par des données récentes.

### Suivi endoscopique après polypectomie ou mucosectomie rectocolique

La recommandation 2004 de la HAS précise que si la résection n'est pas R0 (macroscopiquement, lors de la résection ou sur le compte rendu histologique, quelle que soit la classe de Vienne), un contrôle précoce du site de l'exérèse doit être effectué à trois mois, y compris pour des lésions de petit diamètre.

### Traitement des résidus de tissu adénomateux

Une des plus larges séries de mucosectomies rectocoliques a montré un taux de récurrence ou de persistance lésionnelle à 17 % des cas. Le risque de résidus adénomateux est nul si la marge de sécurité est jusqu'à 1 mm en dehors de toute zone électrocoagulée et supérieure à 1 mm si des zones de coagulation existent ; dans ce cas de figure, une récurrence ou des résidus lésionnels sont observés dans, respectivement, 12 et 50 % des cas. Une seconde mucosectomie a été possible huit fois sur dix, le soulèvement après injection n'étant pas obtenu dans deux cas. On peut donc proposer un traitement complémentaire endoscopique du tissu résiduel en tenant compte

du risque chirurgical du patient, de l'aspect macroscopique du tissu résiduel et également de l'analyse histologique de la pièce initiale. Il est impossible de détailler toutes les situations fournies par l'analyse histologique de la pièce initiale, mais :

- les résidus de lésions de classe Vienne 5 ne sont pas à retraiter endoscopiquement, mais à réséquer chirurgicalement ;
- les résidus de lésions de classe Vienne 4.1 à 4.4 ne sont pas à détruire par plasma argon mais à réséquer par mucosectomie (qui cette fois doit être de type R0) ;
- les résidus de lésions classées Vienne 3 sont à traiter par mucosectomie ou éventuellement par destruction avec électrocoagulation au plasma argon si la mucosectomie n'est pas techniquement faisable. Toute destruction par plasma argon doit être précédée de biopsies.

### Conclusion

Actuellement, le compte rendu de pathologie doit être complet et décrire :

- le degré de différenciation ;
- les marges de tissu sain en profondeur et latéral, une marge de 1 mm étant habituellement recommandée ;
- la profondeur d'invasion sous-muqueuse par rapport à la musculaire propre ;

- l'existence ou non d'un envahissement vasculaire lymphatique et/ou veineux ;
- la présence ou non d'un essaimage de foyers carcino-mateux au front d'invasion.

En précisant les modalités utilisées pour l'analyse et de techniques et anatomopathologiques.

Les carcinomes intramuqueux relèvent d'un traitement *endoscopique*.

La prise en charge après exérèse d'un carcinome sous-muqueux doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire : un traitement *chirurgical* complémentaire est indiqué *sauf* :

- si l'exérèse est *monobloc*, avec un envahissement sous-muqueux inférieur à 1 000 µm et les quatre critères de sécurité présents *ou* ;
- en cas de *risque opératoire* (âge, comorbidité) majeur diminuant le bénéfice comparé au risque ganglionnaire synchrone ou métachrone (avis d'experts).

Cette information et l'appréciation de la balance risque/bénéfice doivent être portées à la connaissance du patient.

La conduite à tenir après résection de carcinomes rectocoliques sous-muqueux moyen et profond feront l'objet d'un futur consensus en concertation avec la FFCD.

**Conflit d'intérêt** : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### Annexe A. Classification de Vienne modifiée et ses implications thérapeutiques au niveau rectocolique (Dixon et al. Gut 2002;51:130–13)

Catégorie 1 : pas de néoplasie	Pas de règle de surveillance
Catégorie 2 : indéfini pour néoplasie	Surveillance
Catégorie 3 : néoplasie de bas grade	Traitement local (exérèse)
Catégorie 4 : néoplasie de haut grade	Traitement local (exérèse)
1. Dysplasie de haut grade	
2. Carcinome in situ (non invasif)	
3. Suspect d'être invasif	
4. Carcinome intramuqueux	
Catégorie 5 : carcinome infiltrant la sous-muqueuse	Traitement local (exérèse) ou complété par résection chirurgicale selon l'examen pathologique

### Annexe B. Classification macroscopique de Paris des lésions rectocoliques

0-1p : polype pédiculé
0-1s : polype sessile
0-IIa : polype plan-surélevé
0-IIb : polype plan-plan
0-IIc : polype plan-déprimé
0-III : polype plan ou sessile ulcéré

### Annexe C. Classification des aspects des cryptes des glandes coliques

Classification de Kudo (Kudo et al. Endoscopy 1993;25:455–61)

Type I : cryptes arrondies et régulières

Type II : cryptes en étoile et régulières

Type III-l : cryptes allongées et tubulées

Type III-s : cryptes arrondies de très petites tailles et très denses

Type IV : cryptes circonvoquées ou d'aspect cérébriforme

Type V : cryptes circonvoquées non structurées de répartition hétérogène non descriptible

Classification de Kudo modifiée (Nagata et al. Gastrointest Endosc 2002;56:299–303)

Type I : cryptes arrondies et régulières

Type II : cryptes en étoile et régulières

Type III-l : cryptes allongées et tubulées

Type III-s : cryptes arrondies de très petites tailles et très denses

Type IV : cryptes circonvoquées ou d'aspect cérébriforme

Type V-A : cryptes III-l, III-s et IV de taille irrégulière et de répartition hétérogène

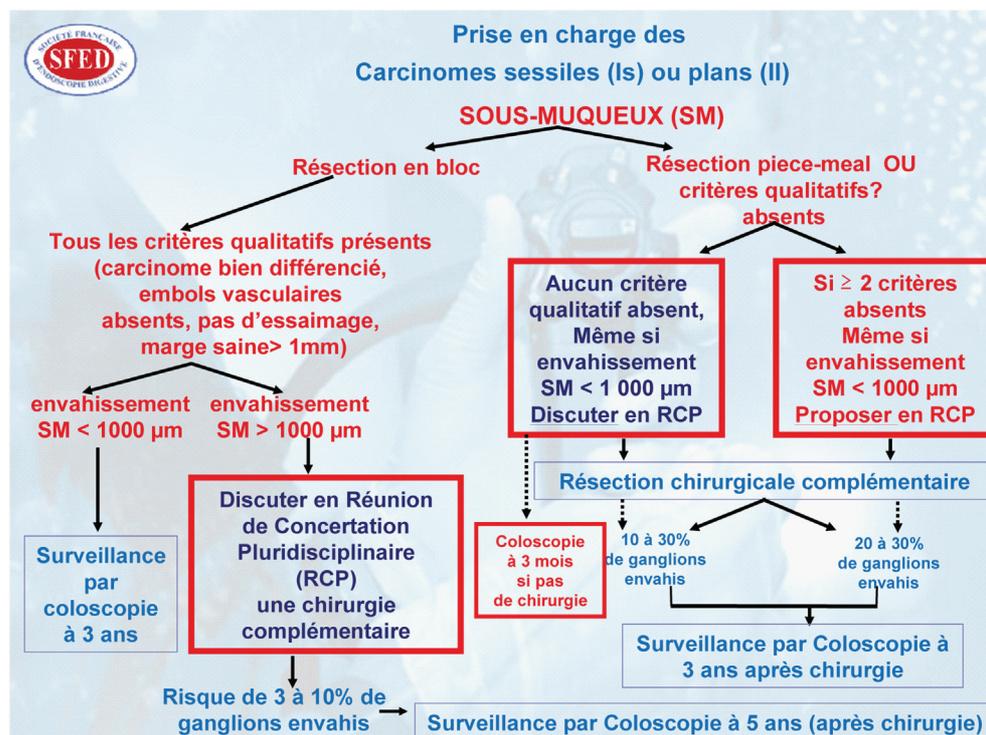
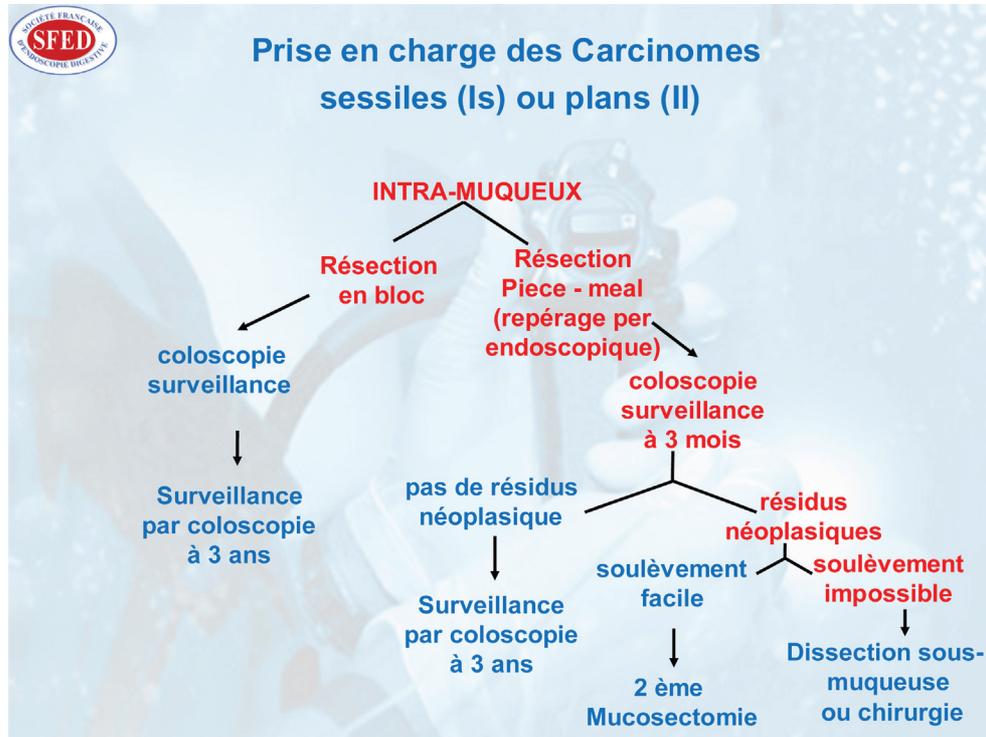
Type V-N : cryptes absentes ou rares et non descriptibles

### Annexe D. Matrice des risques d'envahissement ganglionnaire en fonction de la profondeur d'envahissement pour les carcinomes avec envahissement sous-muqueux selon la présence des critères qualitatifs de sécurité qui sont : carcinome bien différencié, absence d'embolies vasculaires (veineux et lymphatique), absence d'essaimage au front d'envahissement et marges d'exérèse en profondeur et latérale saines, usuellement de 1 mm

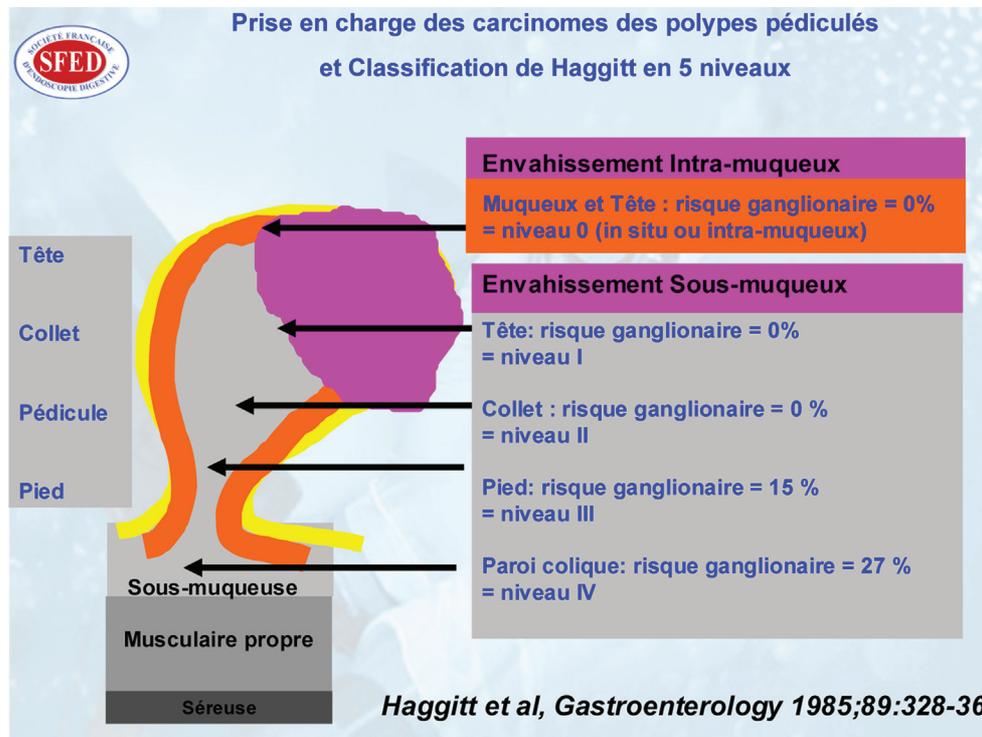
Lésions sous-muqueuses	Risque ganglionnaire si aucun critère qualitatif de sécurité absent	Risque ganglionnaire si un seul critère qualitatif de sécurité absent	Risque ganglionnaire si deux critères qualitatifs de sécurité absents
Superficielle (sm1) <sup>a</sup>	0 (< 1 000 µm) [1]	0 à 3 [2,3,5]	10 à 20
Moyenne (sm2) <sup>a</sup>	0 (< 2 000 µm) [2] 0 (< 3 000 µm) [3,4]	4 à 15 [2,4,6]	10 à 30
Profonde (sm3) <sup>a</sup>	10 à 20	10 à 20	10 à 30

<sup>a</sup> Fait référence au tiers superficiel, moyen et profond de l'épaisseur de la sous-muqueuse mais qui n'est définissable que sur une pièce opératoire lorsque la totalité de la sous-muqueuse est analysable pour pouvoir délimiter les trois tiers.

**Annexe E. Algorithmes décisionnels en cas de carcinome, sessile ou plan, avec envahissement muqueux ou sous-muqueux**



## Annexe F. Définition de la profondeur d'envahissement sous-muqueux pour les carcinomes pédiculés



### Bibliographie

Adachi Y, Yasuda K, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Histopathologic criteria for local excision of colorectal cancer: multivariate analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:385–8.

Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:438–45.

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.

Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol* 2004;17:503–11.

Fang W, Fan B, Xiong B. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2009;56:663–6.

Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127–31.

Hase K, Shatney CH, Mochizuki H, Johnson DL, Tamakuma S, Vierra M, et al. Long-term results of curative resection of “minimally invasive” colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:19–26.

Hori H, Fujimori T, Fujii S, Ichikawa K, Ohkura Y, Tomita 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.

Kawaura K, Fujii S, Murata Y, Hasebe T, Ishii G, Itoh T, et al. The lymphatic infiltration identified by D2-40 monoclonal antibody predicts lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *Pathobiology* 2007;74:328–35.

Kim JH, Cheon JH, Kim TI, Baik SH, Kim NK, Kim H, et al. Effectiveness of radical surgery after incomplete endoscopic mucosal resection for early colorectal cancers: a clinical study investigating risk factors of residual cancer. *Dig Dis Sci* 2008;53:2941–6.

Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, 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.

Marusch F, Koch A, Schmidt U, Steinert R, Ueberrueck T, Bittner R, et al. The impact of the risk factor “age” on the early postoperative results of surgery for colorectal carcinoma and its significance for perioperative management. *World J Surg* 2005;29:1013–21.

Minamoto T, Mai M, Ogino T, Sawaguchi K, Ohta T, Fujimoto T, et al. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1035–9.

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;45:200–6.

Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR, Wolff BG, Pemberton JH, et al. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:323–8.

Ogawa T, Yoshida T, Tsuruta T, Tokuyama W, Adachi S, Kikuchi M, et al. Tumor budding is predictive of lymphatic involvement and lymph node metastases in submucosal invasive colorectal adenocarcinomas and in non-polypoid compared with polypoid growths. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:605–14.

Park DH, Kim HS, Kim WH, Kim TI, Kim YH, Park DI, et al. Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2008;51:43–9.

- Rubio CA, Delinassios JG. Invasive carcinomas may arise in colorectal adenomas with high-grade dysplasia and with carcinoma in situ. *Int J Clin Exp Med* 2010;3:41–7.
- Sakuragi M, Togashi K, Konishi F, Koinuma K, Kawamura Y, Okada M, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1626–32.
- Smith KJ, Jones PF, Burke DA, Treanor D, Finan PJ, Quirke P. Lymphatic vessel distribution in the mucosa and submucosa and potential implications for T1 colorectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2011;54:35–40.
- Sohn DK, Chang HJ, Park JW, Choi DH, Han KS, Hong CW, et al. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol* 2007;60:912–5.
- Son HJ, Song SY, Lee WY, Yang SS, Park SH, Yang MH, et al. Characteristics of early colorectal carcinoma with lymph node metastatic disease. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1293–7.
- Tanaka S, Haruma K, Oh-E H, Nagata S, Hirota Y, Furudoi A, et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion. *Oncol Rep* 2000;7:783–8.
- Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2010;23:1068–72.
- Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005;48:92–100.
- Tsuruta O, Tsuji Y, Kawano H, Miyazaki S, Watanabe M, Nakahara K, et al. Indication for endoscopic resection of submucosal colorectal carcinoma: special reference to lymph node metastasis. *Diagn Ther Endosc* 2000;6:101–9.
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385–94.
- Ugolini G, Rosati G, Montroni I, Zanotti S, Manaresi A, Giampaolo L, et al. Can elderly patients with colorectal cancer tolerate planned surgical treatment? A practical approach to a common dilemma. *Colorectal Dis* 2009;11:750–5.
- Wang HS, Liang WY, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, et al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1182–92.
- Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998–1000.
- Yamauchi H, Togashi K, Kawamura YJ, Horie H, Sasaki J, Tsujinaka S, et al. Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38:905–10.
- 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.
- Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:2119–23.