

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015-2016

N° 063

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gastro-entérologie et Hépatologie

par

Nicolas ETCHEPARE

né le 04 Avril 1986 à Vienne

Présentée et soutenue publiquement le *mardi 1^{er} Mars 2016*

**Résection endoscopique des cancers superficiels de
l'œsophage : résultats d'une étude sur 139 patients**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel Coron

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas Musquer

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Tu m'as fait l'honneur de suivre et de présider cette thèse.

Merci pour tes enseignements, ta disponibilité et ton humanité.

Tes conseils au quotidien m'ont été précieux.

Merci également pour ton encadrement et ton enthousiasme qui m'ont permis de mener à bien mon projet de Master 2.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance, et de ma profonde admiration.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Nicolas MUSQUER

Merci de m'avoir encadré pour la réalisation de ce travail de thèse.

Ta rigueur, ta patience et tes remarques toujours pertinentes sont pour moi autant d'exemples à suivre.

Tu as su me soutenir, m'encourager et me stimuler lorsque j'ai débuté mon internat et pour cela également je te suis reconnaissant.

Sois certain de ma plus grande estime et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Tamara MATYSIAK BUDNIK

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour la diversité de vos enseignements, en cancérologie digestive bien sûr mais aussi pour votre expertise dans tellement d'autres domaines.

Votre implication dans la formation des internes (séances de bibliographie et autres entraînements d'Anglais) a été une chance pour moi, et je tiens à vous en remercier.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François MOSNIER

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de votre enseignement et de votre rigueur lors des nombreux staffs auxquels j'ai eu l'occasion d'apprendre à vos côtés.

Veillez recevoir ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur émérite Philippe ROUGIER

Vous me faites l'immense honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre excellence professionnelle et votre engagement personnel sont pour moi un exemple que je m'efforcerai de suivre dans ma pratique future.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Marc LE RHUN

Merci de l'honneur que tu me fais en acceptant de juger ce travail.

J'ai eu la chance d'apprendre à tes côtés, tu as su me mettre en confiance pour me faire progresser, toujours dans la bonne humeur.

Merci également pour ta disponibilité et ton immense expérience que tu rends accessible.

Sois assuré de mon profond respect et de mon admiration.

A Pauline, qui m'apporte du bonheur au quotidien. Tu sais m'entendre, me comprendre et me surprendre. Pour tout cela, et pour tout le reste, merci. Avec tout mon amour.

A mes parents, qui m'ont entouré d'amour depuis toujours et qui ont su m'indiquer la route à suivre lorsque j'en avais besoin. Vous avez toujours cru en moi et c'est grâce à vous que je suis ici aujourd'hui. Peu importe la distance je vous sais toujours présents.

A ma sœur, pour notre enfance, pour ta bienveillance. Tu as su être mon exemple, ton enthousiasme et ta joie au quotidien ont été un moteur pour moi, et le seront toujours.

A mes grands-mères,

Mamie, pour ta force de caractère, ta simplicité et ton humilité, qui ne sont pour moi qu'exemples à suivre au quotidien.

Amani, pour l'amour que tu as su nous donner, et la confiance que tu me témoignes.

A mes regrettés grands-pères.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines, que je ne vois que trop peu mais que j'aime tant. De chacun d'entre vous j'ai appris.

A la famille Bouvard : Merci Christian, ta passion de la médecine m'a contaminée. Merci Christine pour tous les moments où tu as été ma « seconde maman » !

A mes beaux-parents, Béatrice et Laurent, pour m'avoir accepté dans une famille déjà

nombreuse et pour votre générosité.

A mes amis,

... **De toujours**, Aurélien, Chloé, Sophie : On a grandi, on s'est amusé, on a partagé, on s'est appuyés les uns sur les autres, mais jamais on ne s'est quittés. Pour tout ce que vous m'avez apporté (et tout ce qui arrive), merci.

... **Aux trois fantastiques « copains »** : Socisse pour ta générosité (...en paroles particulièrement !), Mathéo le rigolo (plus que 2 continents... et on aura coincé partout !), Guigui la force tranquille (pour savoir me remplacer en dernière position de temps en temps...). Pour votre amitié, indéfectible.

... **A Seb, Jojo et Elsa** : Pour me supporter, pour me stimuler et pour qu'on continue de croire que le temps s'est arrêté un certain semestre d'hiver... Merci pour votre amitié au quotidien.

... **A tous les autres** : Estelle, Lisette, Vianney, Simon, Baptiste... pour tous les bons souvenirs que cela évoque.

A tous les médecins du service d'Hépatogastroentérologie du CHU : Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises tout au long de mon parcours.

A tous mes co-internes : Vincent, Fanny, Carelle, Lulu, Lucille, Caro, Mathilde, Greg, Mathieu, Sarah, Annie, Ludo, Paul et les autres. Merci pour votre soutien quand c'était la galère... et pour les rigolades qui s'en sont suivies.

Sami, pour avoir passé un an dans le même bureau ...et m'avoir supporté ! Pour cette année de master 2 qu'on a partagé, et tous les a cotés.

Marie, pour tout ce que tu m'as appris, pour ton optimisme sans limite et ta sincérité.

Au service d'hépatogastroentérologie de La Roche Sur Yon : Merci de m'avoir intégré, de m'avoir tant appris, de m'avoir fait confiance, et le tout dans la bonne humeur.

A toute l'équipe de l'U913, pour cette année de master 2, passée dans la joie et la bonne

humeur !

Aux différents services du centre René Gauducheau : pour leur accueil chaleureux, et leur grande amabilité, très appréciée notamment des patients. Merci particulièrement à mes co-internes actuels, Aurélien et Benoît, pour votre bonne humeur, et votre disponibilité. Un grand merci à toute la formidable équipe d'HDJ, et pour les bons moments passés.

Au personnel paramédical, infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires de tous les services où je suis passé. Merci pour votre aide au quotidien, ce fut un plaisir de travailler et de rigoler avec vous.

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION.....	4
1.1	Epidémiologie des cancers de l'œsophage	4
1.1.1	Incidence	4
1.1.2	Pronostic	6
1.2	Facteurs de risque des cancers de l'œsophage	7
1.2.1	Carcinome épidermoïde	7
1.2.2	Adénocarcinome.....	8
1.3	Histologie et évolution naturelle	10
1.3.1	De l'endobrachyœsophage vers l'adénocarcinome.....	10
1.3.1.1	Définition et facteurs de risque d'endobrachyœsophage	10
1.3.1.2	Le diagnostic d'endobrachyœsophage	10
1.3.1.3	Le diagnostic de dysplasie sur endobrachyœsophage.....	12
1.3.1.4	De l'endobrachyœsophage vers le cancer.....	14
1.3.2	Muqueuse malpighienne et carcinome épidermoïde	16
1.4	Dépistage et traitement des lésions précancéreuses	17
1.4.1	Surveillance de l'endobrachyœsophage.....	17
1.4.2	Traitements de l'endobrachyœsophage.....	19
1.4.3	Carcinome épidermoïde	20
1.5	Diagnostic d'une tumeur superficielle de l'œsophage	21
1.5.1	Savoir définir une tumeur superficielle de l'œsophage	21
1.5.2	Savoir caractériser une lésion superficielle de l'œsophage	22
1.5.3	Quel bilan d'extension permet de définir un cancer superficiel ?	23
1.6	Stratégies thérapeutiques des cancers superficiels de l'œsophage.....	24
1.6.1	Chirurgie : le traitement de référence ?.....	24
1.6.2	Endoscopie	25
1.6.2.1	Quelles sont les techniques actuelles de résection endoscopique ?.....	25
1.6.2.2	Traitement endoscopique et adénocarcinome.....	29
1.6.2.3	Traitement endoscopique et carcinome épidermoïde	30
1.6.2.4	L'endoscopie comme nouveau traitement de référence ?	30
1.6.3	Radio-chimiothérapie.....	31
1.6.3.1	Place de la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante.....	31
1.6.3.2	Existe-t-il une place pour la curiethérapie ?.....	31
1.7	Conclusion	33
2	PROBLEMATIQUE	34
3	MATERIEL ET METHODES	35
3.1	Population	35

3.1	Objectifs de l'étude	35
3.2	Recueil des données	35
3.2.1	Clinique.....	35
3.2.2	Traitement endoscopique	36
3.2.3	Anatomopathologie	37
3.3	Statistiques	37
4	RESULTATS	38
4.1	Patients et techniques endoscopiques	38
4.1.1	Caractéristiques des patients.....	38
4.1.2	Résultats selon la technique endoscopique.....	39
4.1.3	Complications	39
4.2	Traitement pour EBO au CHU de Nantes	40
4.2.1	Concordance des résultats histologiques	40
4.2.2	Mucosectomie œsophagienne pour dysplasie de haut grade	40
4.2.2.1	Caractéristiques des patients.....	40
4.2.2.2	Caractéristiques des tumeurs.....	41
4.2.2.3	Résultats du traitement	41
4.2.2.4	Récurrence et analyse de la survie.....	42
4.2.3	Mucosectomie œsophagienne pour adénocarcinome.....	43
4.2.3.1	Caractéristiques des patients.....	43
4.2.3.2	Caractéristiques des tumeurs.....	43
4.2.3.3	Résultats du traitement	43
4.2.3.4	Récidives et cancers métachrones.....	45
4.2.3.5	Analyse de la survie.....	46
4.2.3.6	Analyse des facteurs prédictifs de résection complète	47
4.3	Traitement pour carcinome épidermoïde à Nantes et Brest	47
4.3.1	Caractéristiques des patients et des tumeurs.....	47
4.3.2	Résultats du traitement	48
4.3.3	Analyse de la récurrence.....	49
4.3.4	Analyse de la survie.....	50
4.4	Cas particulier des résections monofragmentaires complètes R0	51
5	DISCUSSION	53
6	CONCLUSION	61
7	BIBLIOGRAPHIE	62
8	ANNEXE I	72
9	SERMENT MEDICAL	94

Liste des abréviations

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- CCAM** : Classification commune des actes médicaux
- CHU** : Centre hospitalier universitaire
- DBG** : Dysplasie de bas grade
- DHG** : Dysplasie de haut grade
- EBO** : Endobrachyœsophage
- HR** : Hazard ratio
- HDR** : High dose rate
- IMC** : Indice de masse corporelle
- IPCL** : Intrapapillary capillary loops
- IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons
- NBI** : Narrow band imaging
- RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire
- RGO** : Reflux gastro-œsophagien
- OR** : Odds ratio
- ORL** : Oto-rhino-laryngologie
- OMS** : Organisation mondiale de la santé

1 INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie des cancers de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est le 8^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde. La mortalité par cancer œsophagien atteint 400 000 décès par an ce qui le place au 6^{ème} rang mondial (1).

Les cancers de l'œsophage peuvent être distingués selon 2 principaux types histologiques : les carcinomes épidermoïdes, qui sont les plus fréquents, et les adénocarcinomes, dont l'incidence augmente.

1.1.1 Incidence

Dans le monde en 2012, 456 000 nouveaux cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués, dont une large majorité (398 000 cas) de carcinomes épidermoïdes (1).

L'incidence globale annuelle du carcinome épidermoïde était estimée à 5,2/100 000, avec d'importantes disparités géographiques. Les incidences les plus élevées étaient retrouvées en Asie centrale et du sud-est, et en Afrique sub-saharienne (Figure 1). Le ratio homme/femme global était de 2,7. En France, l'incidence était de 4,4/100 000 chez l'homme et 1,4/100 000 chez la femme (1). Le carcinome épidermoïde est le sous type histologique majoritaire et représente entre 70 et 75% des 4300 cancers de l'œsophage diagnostiqués par an en France.

Les adénocarcinomes de l'œsophage représentaient 52 000 nouveaux cas, 41 000 chez des hommes et 11 000 chez des femmes, en 2012. L'incidence globale annuelle était de 0,7/100 000 avec également d'importantes variations ; les incidences les plus élevées étaient retrouvées en Europe du nord et de l'ouest, en Amérique du nord et en Océanie, pouvant aller jusqu'à 7,2/100 000 chez les hommes au Royaume Uni. Au contraire du carcinome épidermoïde, c'est en Asie et en Afrique que l'incidence de l'adénocarcinome était la plus faible (Figure 1).

Le ratio homme/femme était de 4,4, et s'explique par la différence de répartition des facteurs de risque selon le sexe.

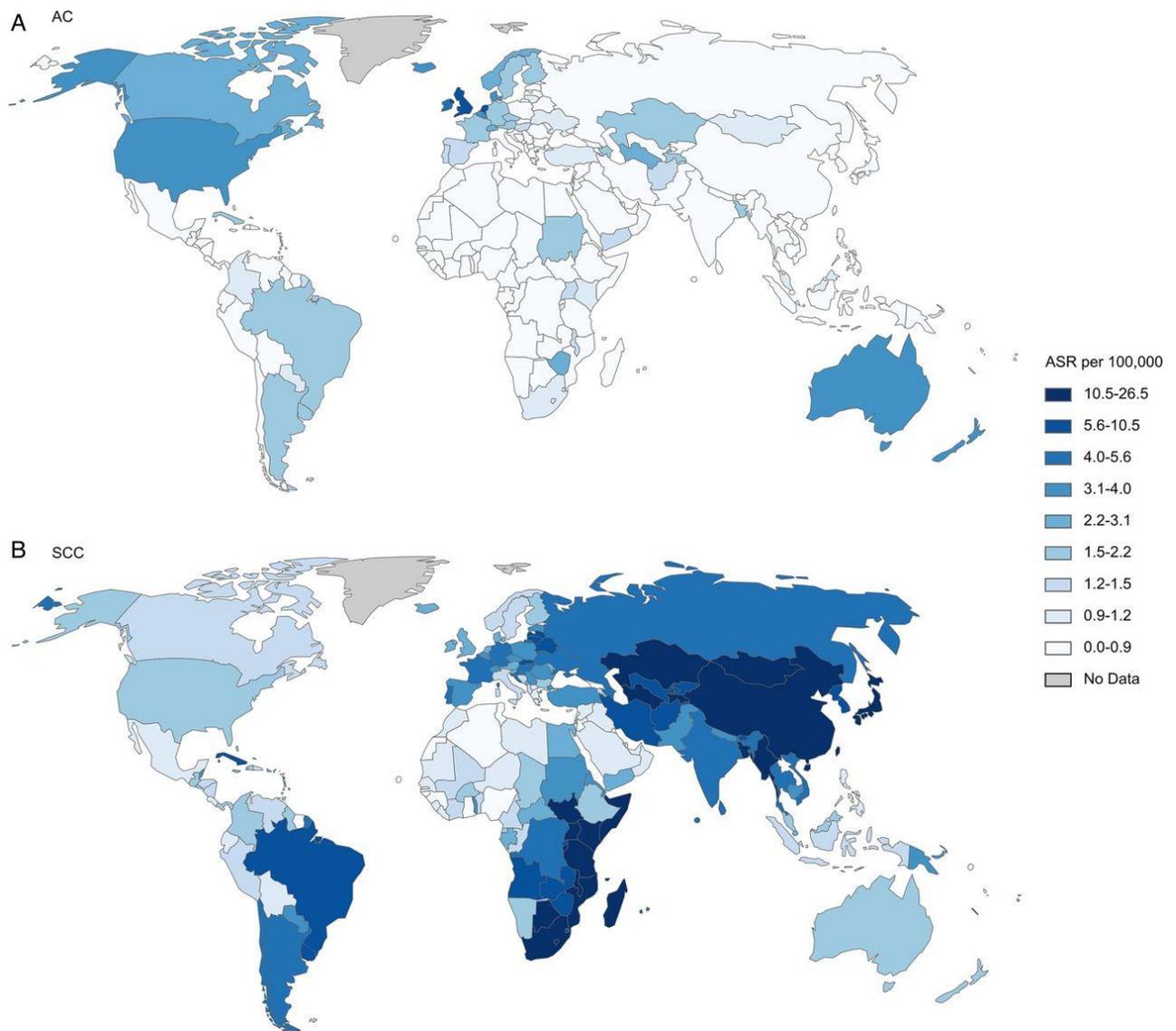


Figure 1. Répartition géographique des cancers de l'œsophage. Taux d'incidence standardisé sur l'âge pour 100 000 ; A) d'adénocarcinome et B) de carcinome épidermoïde, chez les hommes. (ASR, Age-standardized ratio ; AC, adénocarcinoma ; SCC, squamous cell carcinoma). D'après (1).

L'incidence de l'adénocarcinome œsophagien a très largement augmentée depuis les années 1970 (+600 %). Aux Etats-Unis, elle est passée de 0,4/100 000 en 1975 à 2,58/100 000 en 2009 (2). En France, l'analyse du registre bourguignon des cancers digestifs, montre une variation moyenne par période de 5 ans de + 68,1 % et de + 97,4 % chez les hommes et chez les femmes respectivement. Le risque cumulé de développer un adénocarcinome de l'œsophage entre 15 et 74 ans a été multiplié par 10 chez les hommes (passant de 0,1 % à 1,1 % pour les individus nés en 1940 par rapport à ceux nés en 1900) et par 5 chez les femmes (Figure 2). Il s'agit du cancer digestif dont l'incidence a le plus augmenté au cours des 30 dernières années (3). Depuis la fin des années 1990, cette incidence continue d'augmenter mais à un moindre degré (2).

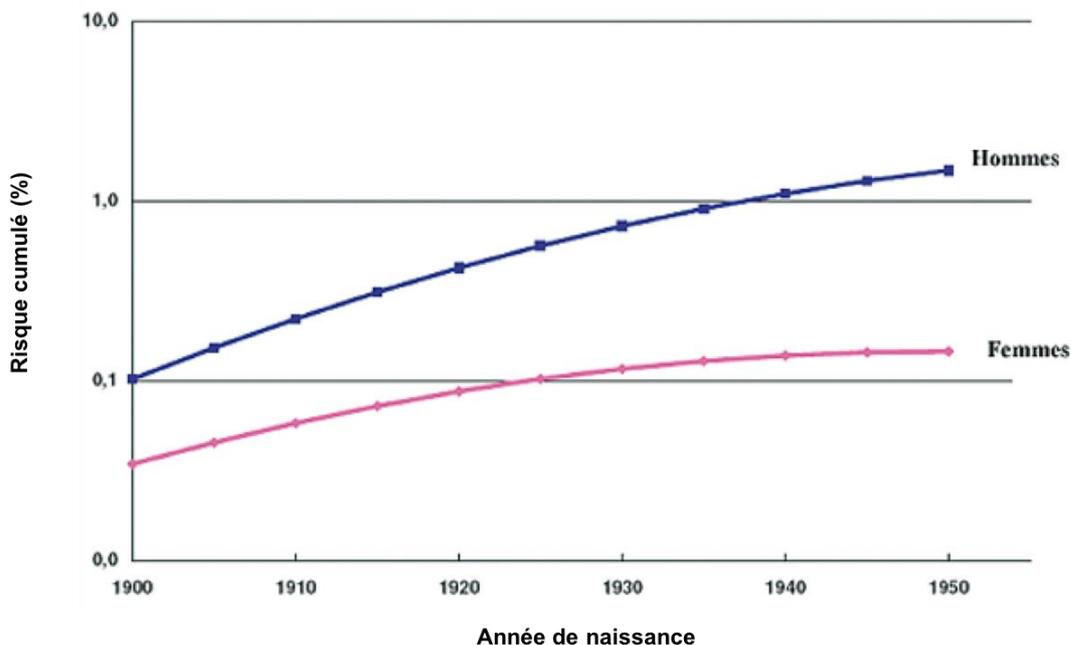


Figure 2. Evolution du risque cumulé d'adénocarcinome de l'œsophage. Entre 15 et 74 ans, extrait du registre bourguignon des cancers digestifs. D'après (3).

Les raisons de l'augmentation d'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage sont à ce jour mal comprises. Plusieurs pistes ont été avancées, telle que l'augmentation de consommation de cigarettes avec filtres (qui a également entraînée une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome pulmonaire), et le changement de régime alimentaire, mais ces hypothèses semblent bien insuffisantes pour expliquer une telle augmentation d'incidence (3). De plus, les différences géographiques d'incidence sont également mal expliquées par les facteurs de risque de l'adénocarcinome œsophagien, et restent à préciser.

1.1.2 Pronostic

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre. La survie globale à 5 ans est comprise entre 15 et 25 % (4), conditionnée principalement par le stade au diagnostic, les comorbidités et l'état nutritionnel. En effet, la survie à 5 ans est proche de 40% pour les stades T1-T3N0M0 contre moins de 5 % pour les stades les plus avancés. Or, à ce jour, plus de 80% des cancers de l'œsophage sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique (5). Le diagnostic et la prise en charge précoce sont donc un enjeu majeur.

La survie tous stades confondus à 5 ans est légèrement meilleure pour les adénocarcinomes avec, d'après l'étude EURO CARE-4, une survie à 16% contre 11,9% pour les carcinomes épidermoïdes (6). Ces résultats pourraient être expliqués par un diagnostic plus précoce (programmes de surveillance de l'EBO) et de moindres comorbidités dans le cas de l'adénocarcinome.

Malgré les modifications des stratégies thérapeutiques, le pronostic du cancer de l'œsophage n'a été que peu modifié au cours des dernières décennies. En France, l'analyse du registre bourguignon des cancers, n'a pas montré de modification de la survie globale à 3 ans entre 1976 et 2002 (7). En Europe, d'après l'étude EURO CARE-4, si la survie spécifique à 1 an est passée de 27,8% en 1988-1990, à 37,9% en 2000-2002, il n'a pas été montré d'allongement de la survie globale à 1 ou 5 ans (6). Plus récemment l'étude EURO CARE-5 a rapporté une augmentation sensible de survie spécifique à 5 ans passant de 9,9% en 1999-2001 à 12,6% en 2005-2007 (8).

1.2 Facteurs de risque des cancers de l'œsophage

1.2.1 Carcinome épidermoïde

Les principaux facteurs de risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage sont l'alcool et le tabac de par l'irritation chronique de la muqueuse œsophagienne qu'ils provoquent. On estime que, dans les pays à forte incidence, l'alcool et le tabac sont responsables de plus de 75% des carcinomes épidermoïdes (9). Le risque de carcinome épidermoïde augmente selon la quantité d'alcool consommée et également le type de boisson. A titre d'exemple, le Brandy en France est suspecté d'être responsable de « hot spots » de carcinomes épidermoïdes (10). Le risque de carcinome épidermoïde augmente de façon proportionnelle à la consommation tabagique en paquet/année, avec un odds ratio (OR) de 4,2 et 3,4 respectivement pour les fumeurs et anciens fumeurs en comparaison aux non-fumeurs (10).

Parmi les facteurs de risque secondaires, la consommation fréquente de boissons extrêmement chaudes représente une autre cause d'irritation chronique de la muqueuse œsophagienne, notamment dans les régions moins développées. Il a été montré que la consommation de maté chaud en Amérique latine double le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage (11) et la consommation de boissons très chaudes dans le sud de la Chine multiplie par 9 le risque de carcinome épidermoïde (12). Sur le plan génétique, le tylosis, une affection rare, autosomique dominante par mutation sur le chromosome 17q25, expose à un risque élevé de cancer épidermoïde de l'œsophage avec

une pénétrance de 90% à 75 ans (13). Plusieurs polymorphismes ont également été décrits comme facteurs de susceptibilité au carcinome épidermoïde de l'œsophage, chez des patients avec une exposition à l'alcool (14). Enfin, un antécédent de radiothérapie médiastinale (pour le traitement d'un cancer du sein ou d'un lymphome par exemple) entraîne également un sur-risque de cancer de l'œsophage, survenant classiquement au moins 10 ans après l'exposition (15).

1.2.2 Adénocarcinome

Depuis 2005, un vaste consortium intitulé « International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium » (BEACON) a été mis en place aux Etats-Unis et a permis de colliger un grand nombre de patients atteints d'adénocarcinome de l'œsophage et d'œsophage de Barrett. L'exploitation épidémiologique de ce registre a permis de préciser les principaux facteurs de risque.

L'âge et le sexe masculin sont les facteurs de risque principaux pour l'adénocarcinome œsophagien. Les hommes ont un risque d'adénocarcinome de l'œsophage six fois supérieur aux femmes (2). Cette différence s'explique principalement par une différence de répartition de certains facteurs de risque : la consommation plus fréquente de tabac chez l'homme que la femme, et une incidence plus importante d'obésité abdominale chez l'homme. Des facteurs hormonaux peuvent également intervenir : chez l'homme, une association entre taux de testostérone (et de dihydrotestostérone libre) et adénocarcinome de l'œsophage a été décrite (16) ; chez la femme l'allaitement semble être un facteur protecteur (17).

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est peut-être le facteur de risque le mieux documenté. L'augmentation du risque est proportionnelle à la durée d'exposition au RGO (OR à 2,80 pour un RGO < 10 ans et à 6,24 pour un RGO > 30 ans) et à la fréquence de survenue des symptômes (18). Les mécanismes de cancérogénèse sont partiellement élucidés. Il est probable que le RGO soit responsable d'une œsophagite peptique, suivie d'une cicatrisation aberrante entraînant un épithélium spécialisé de type intestinal ou gastrique, l'endobrachyœsophage qui constitue une lésion prénéoplasique.

En cas d'obésité, un indice de masse corporelle (IMC) entre 30 et 34.9 kg.m² multiplie le risque par 2.39 en comparaison à un IMC <25 kg.m², avec une association encore plus forte en cas d'IMC plus important (19). Ce sur-risque peut en partie être expliqué par un effet mécanique de l'obésité qui (par hyperpression abdominale) favorise la formation d'une hernie hiatale, elle-même associée à un risque de RGO. Cependant, il a été démontré que l'obésité abdominale était associée à un risque d'adénocarcinome de l'œsophage même en l'absence de RGO symptomatique. Le lien obésité –

adénocarcinome reste à préciser mais plusieurs mécanismes hormonaux ont été identifiés. C'est le cas de polymorphismes génétiques du gène codant pour l'Insuline Growth Factor qui ont été décrits comme associés à la présence d'un EBO ou modifiant le risque de transformation d'un EBO vers un adénocarcinome en cas d'obésité (20). La leptine et l'adiponectine pourraient également jouer un rôle, qui reste à définir.

L'exposition au tabac majore le risque d'adénocarcinome œsophagien. L'augmentation du risque est corrélée à la durée et à la quantité de l'exposition, mais s'avère moins marquée que pour les carcinomes épidermoïdes avec un OR à 2,7 pour les fumeurs en comparaison aux non-fumeurs. Les mécanismes d'action du tabac semblent être les mécanismes non spécifiques rencontrés dans diverses néoplasies favorisées par le tabac (rein, vessie, pancréas), notamment la diminution des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN (21). La consommation d'alcool en revanche n'est pas un facteur de risque d'adénocarcinome de l'œsophage. Aucune étude n'a, à ce jour, mis en évidence de sur-risque chez les patients ayant une intoxication alcoolique. Une consommation modérée d'alcool (<1 unité d'alcool par jour) pourrait même être un facteur protecteur avec un OR à 0,63 (21,22).

Les variations géographiques d'incidence de l'adénocarcinome œsophagien laissent à penser que la race puisse être un facteur de risque. En effet, la comparaison de personnes de races différentes vivant dans un même pays a permis d'établir que le sur-risque persistait. Par exemple aux Etats-Unis, les personnes asiatiques et de race noire ont un risque moindre d'adénocarcinome œsophagien que les personnes de race blanche (23). La raison de ces différences n'est pas claire. La prévalence d'infection à *Helicobacter pylori*, ainsi que des susceptibilités génétiques, pourraient participer. L'infection par *H.pylori* protège de l'adénocarcinome œsophagien. Sa prévalence est en effet environ 2 fois moindre (OR à 0,56) chez les patients avec un adénocarcinome œsophagien par rapport aux patients sans adénocarcinome (24). Le mécanisme pourrait être une diminution de la sécrétion acide gastrique, réduisant ainsi les RGO acides et le risque d'EBO. Mais la corrélation entre infection à *H.pylori* et diminution du RGO symptomatique n'a jamais été mise en évidence en Europe (25). Plusieurs polymorphismes génétiques ont récemment été identifiés comme des facteurs de risque d'EBO (CRT1, BARX1, FOXF1, FOXP1, GDF7, et TBX5) et pourraient donc prédisposer au cancer de l'œsophage (26). La distribution géographique de ces allèles pourrait contribuer à expliquer les différences d'incidence selon les races.

Le rôle de l'alimentation est régulièrement suspecté. Plusieurs études observationnelles ont montré qu'un régime riche en viande rouge ou pauvre en fruits pouvait être associé à une augmentation de risque de cancer de l'œsophage (27,28). Cependant, ces études ont des résultats hétérogènes et de nombreux facteurs confondants peuvent intervenir, tel que

la consommation de vitamines anti-oxydantes (A, C et E) qui sont inversement associées au risque de survenue de cancer de l'œsophage. Aucune de ces données n'a pu être confirmée par une étude prospective interventionnelle. Ainsi, le niveau de preuve semble encore faible pour incriminer avec certitude le régime alimentaire, et notamment la viande rouge.

1.3 Histologie et évolution naturelle

1.3.1 De l'endobrachyœsophage vers l'adénocarcinome

1.3.1.1 Définition et facteurs de risque d'endobrachyœsophage

L'endobrachyœsophage (EBO), encore appelé muqueuse de Barrett, est un remplacement de l'épithélium malpighien œsophagien par un épithélium glandulaire métaplasique, prédisposant au cancer. Il est considéré comme une lésion acquise, compliquant le reflux gastro-œsophagien chronique. L'EBO ne serait qu'une simple curiosité médicale s'il n'était associé à un risque accru d'adénocarcinome. La transformation maligne se fait selon la séquence métaplasie – dysplasie de sévérité croissante – cancer.

L'épidémiologie de l'EBO est complexe à décrire car la majorité des individus atteints sont asymptomatiques et non diagnostiqués (29). L'EBO aurait une prévalence de 1 à 2% dans la population générale (30,31). Le principal facteur de risque est le reflux gastro-œsophagien. L'agression de la muqueuse œsophagienne par les sécrétions gastriques acides joue un rôle pathogène majeur dans la survenue des complications du RGO. Une méta-analyse a montré qu'en présence d'un RGO, le risque d'EBO serait quasiment multiplié par 3 (32). Ce risque augmente avec la fréquence et la durée des symptômes (33). Il existe d'autres facteurs de risque puisque l'endobrachyœsophage survient le plus souvent après l'âge de 50 ans (34), chez les hommes (35), particulièrement en cas d'obésité abdominale (36), de tabagisme (37) et de race blanche (38).

1.3.1.2 Le diagnostic d'endobrachyœsophage

L'EBO est suspecté lors de l'endoscopie œsophagienne et confirmé par l'anatomopathologie. Lors de l'endoscopie, la muqueuse malpighienne de l'œsophage a un

aspect rose pâle et lisse qui tranche avec l'aspect rougeâtre de la muqueuse glandulaire de l'EBO (ou gastrique). Le diagnostic d'EBO doit être suspecté lorsque la ligne Z (ligne virtuelle séparant ces deux muqueuses) se situe au-dessus du sommet des plis gastriques (39). Des biopsies devront alors être réalisées pour un diagnostic histologique. La mesure de la hauteur de l'EBO est recommandée, car elle représente un facteur pronostique (33). La classification de Prague (Figure 3), simple et reproductible, identifie à la fois la hauteur circonférentielle (C) et maximale (M) de l'EBO (40).

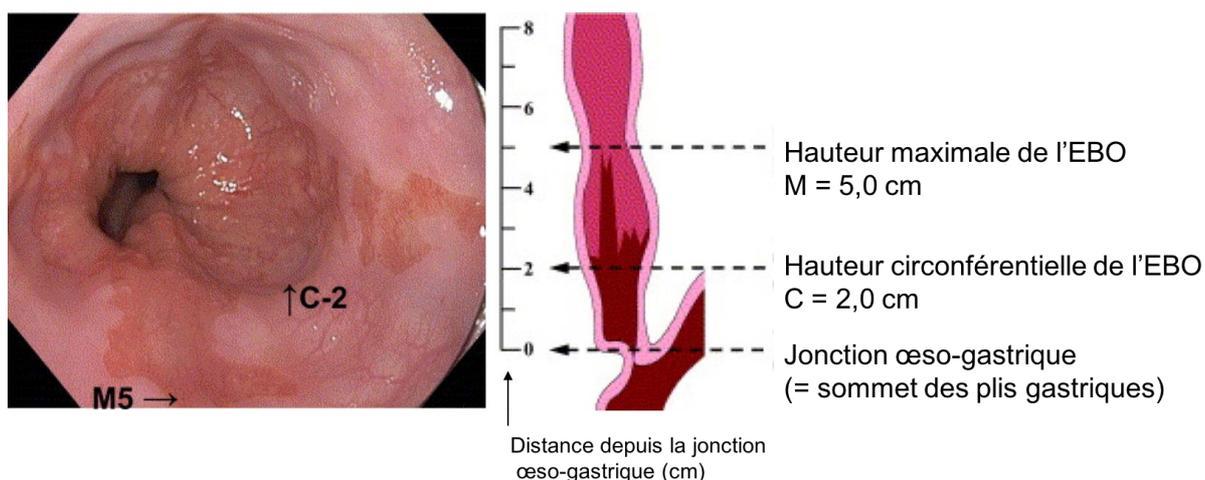


Figure 3. Classification de Prague. Aspect endoscopique d'un EBO classé C2M5. D'après (40).

Le diagnostic anatomopathologique repose classiquement sur la mise en évidence de métaplasie intestinale. En effet, les dernières recommandations américaines (33) et françaises (41) suggèrent que le diagnostic d'EBO ne puisse pas être porté en cas de métaplasie glandulaire de type gastrique sans métaplasie intestinale associée. La métaplasie intestinale est caractérisée par la mise en évidence de cellules caliciformes au sein d'une métaplasie glandulaire de l'œsophage (Figure 4). Cependant, dans les recommandations britanniques la présence d'une métaplasie glandulaire, même sans métaplasie intestinale, suffit au diagnostic d'EBO (42). Le rationnel de ce débat est la prédisposition au cancer qui serait supérieure en présence de métaplasie intestinale (43). Pourtant il a également été montré qu'il existait un risque de dégénérescence de la métaplasie glandulaire gastrique, et surtout que l'absence de métaplasie intestinale pouvait être liée à un biais d'échantillonnage lors de la réalisation des biopsies (44).

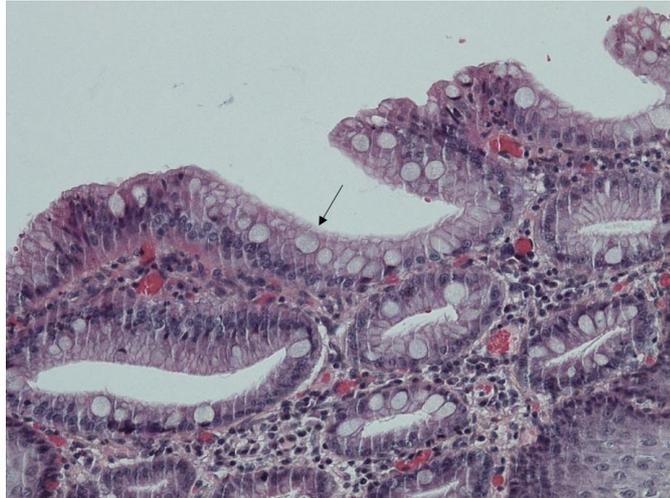


Figure 4. Aspect histologique d'un endobrachyoesophage. Présence d'une métaplasie intestinale avec cellules caliciformes (→). Remerciements au Pr JF Mosnier, Service d'anatomopathologie, CHU de Nantes.

1.3.1.3 Le diagnostic de dysplasie sur endobrachyoesophage

La métaplasie glandulaire de l'EBO prédispose à la survenue de l'adénocarcinome œsophagien. Cette transformation, appelée carcinogénèse est un phénomène biologique complexe régulé par de nombreux facteurs cancérigènes, mal connus dans le cas de l'EBO. Il est admis que l'évolution de l'endobrachyoesophage vers le cancer se fait selon la séquence morphologique métaplasie intestinale – dysplasie de sévérité croissante – adénocarcinome (45).

La dysplasie est un terme morphologique qui désigne une néoplasie strictement confinée au sein de l'épithélium, sans franchissement de la lame basale. Il existe une progression lésionnelle avec des degrés de sévérité qui s'accroissent de la métaplasie à l'adénocarcinome, et qui témoignent de l'avancée des cellules néoplasiques dans le processus de cancérisation. Afin de rendre compte des différents degrés de sévérité de la dysplasie, les pathologistes l'ont classée en différents grades selon l'importance des anomalies observées. La classification de Vienne, établie en 1998 et révisée en 2002 distingue les néoplasies indéfinies, les néoplasies non infiltrantes et infiltrantes (46). La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est réactualisée régulièrement (47). Sa version la plus récente de 2010 distingue la dysplasie indéfinie, la dysplasie de bas grade (DBG), la dysplasie de haut grade (DHG) et l'adénocarcinome (Figure 5).

Classification de Vienne révisée	Classification OMS 2010
1. Pas de néoplasie / dysplasie	Pas de dysplasie
2. Néoplasie /dysplasie indéfinie	Dysplasie indéfinie
3. Néoplasie non infiltrante de bas grade	Dysplasie de bas grade
4. Néoplasie non infiltrante de haut grade	Dysplasie de haut grade
1. Dysplasie de haut grade	
2. Carcinome non infiltrant	
3. Suspicion de carcinome infiltrant	
4. Carcinome intra muqueux	Adénocarcinome
5. Néoplasie infiltrante	
1. Carcinome sous muqueux	

Figure 5. Classifications des néoplasies de l'EBO. Classification de Vienne d'après (46) et classification OMS d'après (47).

Le diagnostic histologique de dysplasie repose sur des critères architecturaux (augmentation du nombre de glandes, glandes accolées, glandes ramifiées) et cytologiques (pseudostratification nucléaire, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, diminution de la mucosécrétion, augmentation du nombre de mitoses, pléiomorphisme nucléaire) qui suggèrent la transformation néoplasique de l'épithélium (48,49). Le classement de la lésion en DBG ou DHG repose sur des critères semi-quantitatifs, potentiellement subjectifs, qui exposent à des difficultés diagnostiques. Récemment, dans une étude chez 293 patients diagnostiqués avec de la DBG par des anatomopathologistes non experts, après relecture par deux anatomopathologistes spécialisés en pathologies digestives et avec une longue expérience dans le diagnostic d'EBO, 73% des patients ont été reclassés en absence de dysplasie ou dysplasie indéfinie (50). La principale cause de sur-diagnostic de DBG était la mésinterprétation de remaniements inflammatoires. Ces données confirment l'intérêt d'une relecture par un anatomopathologiste spécialisé en cas de diagnostic d'EBO dysplasique.

Le diagnostic de carcinome intra-muqueux est porté dès lors que la néoplasie franchit la membrane basale et infiltre le chorion (Figure 6).

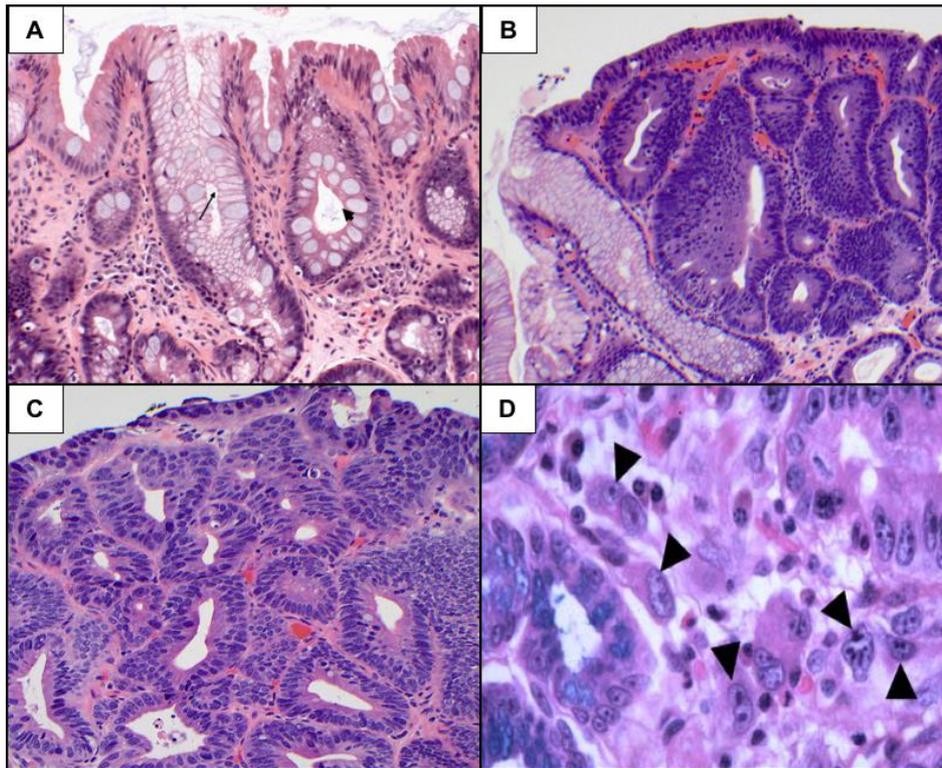


Figure 6. Les étapes de l'endobrachyœsophage vers l'adénocarcinome. A) EBO défini par la présence d'une métaplasie intestinale (→), **B)** Dysplasie de bas grade avec pseudostratification nucléaire, des noyaux hyperchromatiques et une augmentation du nombre de mitoses. **C)** Dysplasie de haut grade avec désorganisation architecturale, augmentation du rapport nucléocytoplasmique et perte de polarité nucléaire **D)** Adénocarcinome intra muqueux avec nombreuses cellules tumorales isolées dans la lamina propria (►). D'après (51).

1.3.1.4 De l'endobrachyœsophage vers le cancer

La présence de dysplasie est actuellement le meilleur marqueur du risque de cancer en cas d'EBO (52). Pourtant, l'histoire naturelle de la dysplasie est encore mal comprise. Ces dernières années plusieurs vastes études en population générale et méta-analyses ont permis d'obtenir des résultats homogènes et probablement fiables pour estimer le risque de transformation de l'EBO (Figure 7) (3,53–55).

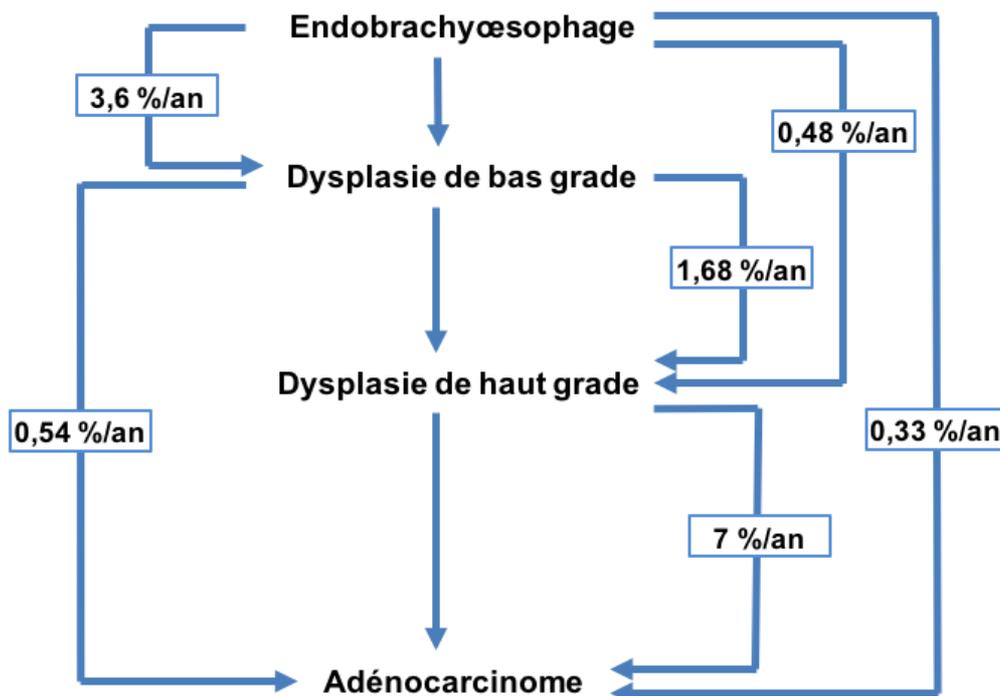


Figure 7. Risque annuel de dégénérescence de l'EBO selon le degré de dysplasie.

L'apparition d'une dysplasie est favorisée par l'ancienneté (+3,3%/an) et la longueur (+14%/cm au-delà de 3 cm) de l'EBO (56). Plusieurs études de prophylaxies médicamenteuses ont montré une réduction d'incidence de la dysplasie sur un EBO connu. C'est le cas des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) qui dans une méta-analyse avec 2800 patients diminuaient le risque de survenue de DHG ou d'adénocarcinome sur un EBO non dysplasique de 71%. D'autres agents médicamenteux tels que l'aspirine, les anti inflammatoire non stéroïdiens et les statines semblent également diminuer, dans une moindre mesure, l'incidence de la dysplasie (57).

Malheureusement, l'évolution d'une lésion dysplasique est impossible à prédire pour un patient donné. De nouveaux marqueurs sont en cours de développement et semblent prometteurs pour déterminer avec une meilleure précision le risque individuel d'évolution vers le cancer. C'est le cas de la protéine p53 dont la modification d'expression est associée à un important sur-risque de transformation de DHG en cancer (58). Cependant au vu de la complexité et de la diversité des mécanismes oncogéniques impliqués dans la séquence dysplasie – cancer, l'utilisation d'un seul marqueur semble illusoire et un panel de marqueurs apparaît plus adapté. De plus, aucun de ces marqueurs n'a, à ce jour, été validé en pratique clinique de routine.

1.3.2 Muqueuse malpighienne et carcinome épidermoïde

Sur une muqueuse malpighienne, les étapes de la cancérogénèse font également intervenir une séquence dysplasie de sévérité croissante – carcinome. Comme pour l'EBO, le diagnostic de dysplasie repose sur des anomalies architecturales et cytologiques, dont l'évaluation semi-quantitative permet de classer la dysplasie en bas ou haut grade. Dès le franchissement de la membrane basale on parle de carcinome intra-muqueux (47). Les classifications histologiques sont les mêmes que celles décrites pour l'évaluation de la dysplasie sur EBO (Classification de Vienne et OMS).

La séquence dysplasie – cancer (Figure 8) est bien moins documentée que pour l'EBO, mais l'augmentation du degré de dysplasie est également corrélée à une augmentation du risque de carcinome (59).

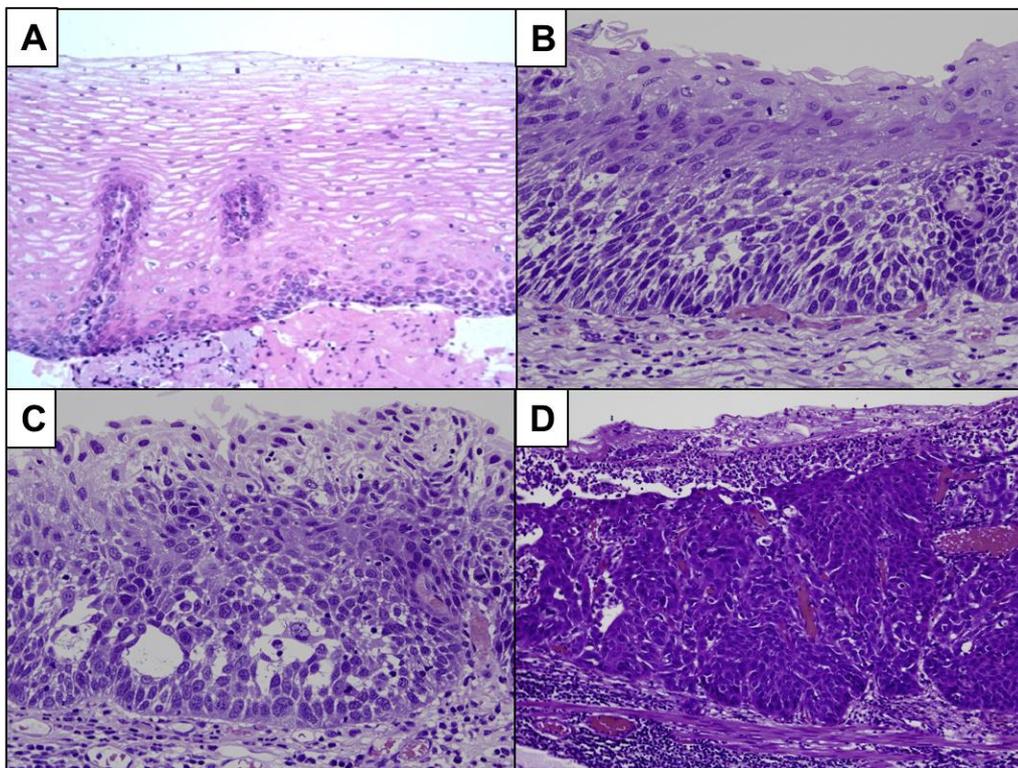


Figure 8. Les différentes étapes vers le carcinome épidermoïde. A) Muqueuse malpighienne normale **B)** Dysplasie de bas grade avec des noyaux élargis, hyperchromatiques et une augmentation du rapport nucléo/cytoplasmique, dans les couches basses de l'épithélium. **C)** Dysplasie de haut grade avec une augmentation des mitoses et les anomalies présentes en cas de DBG, mais sur l'ensemble de la hauteur de l'épithélium. **D)** Carcinome épidermoïde superficiel avec atypies cellulaires, et infiltration jusqu'à la musculaire muqueuse. D'après (60).

Qu'il s'agisse d'une lésion développée sur EBO ou sur muqueuse malpighienne, la connaissance précise de ces données épidémiologiques et de l'évolution naturelle de la dysplasie rend bien compte de la nécessité de dépister précocement les lésions dysplasiques risquant d'évoluer vers le cancer, et si possible de les traiter par des méthodes efficaces et mini-invasives.

1.4 Dépistage et traitement des lésions précancéreuses

1.4.1 Surveillance de l'endobrachyœsophage

Les différentes sociétés savantes recommandent la surveillance de l'EBO par endoscopie haute définition en lumière blanche avec des biopsies de toute lésion muqueuse visible et des biopsies systématiques pour établir une cartographie de l'EBO (33,61). En France, il est recommandé d'utiliser le protocole de Seattle : 1) En cas d'EBO court (< 3cm) ou en languettes : 2 à 4 biopsies tous les centimètres ; 2) En cas d'EBO long (> 3cm) : 4 biopsies quadratiques tous les 2 cm (41).

Afin d'optimiser l'efficacité du dépistage endoscopique, l'utilisation de colorants, la chromoendoscopie a été développée (Figure 9). L'application d'indigo carmin sur la muqueuse œsophagienne durant l'endoscopie semble permettre l'identification de la dysplasie de haut grade avec une sensibilité proche de 100 % dans quelques études (62,63). Ces résultats nécessitent d'être confirmés sur de plus grandes cohortes et par des études de corrélation pour pouvoir le recommander en pratique courante. L'acide acétique utilisé à une concentration de 1,5 à 3%, permet la dénaturation transitoire des protéines nucléaires et des cytokératines des cellules épithéliales responsable d'un blanchissement tissulaire, et permet alors un rehaussement spectaculaire de la microarchitecture de la muqueuse de l'EBO, et la révélation de zones irrégulières ou hémorragiques suspectes de dégénérescence.

Ces dernières années, des méthodes de chromoendoscopie virtuelle (NBI-Narrow Band Imaging, FICE- Fujinon Intelligent Chromo-Endoscopy, Pentax I-scan) sont venues offrir de nouvelles possibilités pour améliorer la détection de zones dysplasiques au sein de l'EBO. Par exemple, une étude de 2013 a montré que la réalisation de biopsies ciblées par NBI en comparaison à des biopsies selon le protocole de Seattle en endoscopie haute résolution en lumière blanche, détectait significativement plus de zones dysplasiques par site biopsié, et que l'aspect irrégulier de la muqueuse ou des vaisseaux en NBI avait une sensibilité de 100% pour la dysplasie de haut grade ou l'adénocarcinome. Enfin le nombre de biopsies était significativement moindre avec l'examen en NBI (64). Malgré ces résultats

prometteurs, la chromoendoscopie au cours de l'exploration d'un EBO nécessite encore une validation sur de plus larges séries pour être définitivement recommandée en pratique quotidienne et se substituer au protocole de Seattle.

Plus récemment, des technologies innovantes sont apparues et leurs performances diagnostiques sont en cours d'évaluation. L'endomicroscopie confocale dont le principe repose sur l'illumination d'un agent fluorescent, et l'analyse de la fluorescence émise en retour, permet une analyse détaillée de l'épithélium de surface et de sa vascularisation au sein de l'EBO. Il a été montré que l'association lumière blanche/endomicroscopie est deux fois plus sensible que l'examen en lumière blanche seule pour la détection de la dysplasie de haut grade ou de l'adénocarcinome sur EBO (65). Actuellement, le coût élevé, l'apprentissage de la lecture des images et la nécessité d'injection intraveineuse d'un fluorochrome restreignent son utilisation en dehors des programmes de recherche clinique. La tomographie par cohérence optique permet d'obtenir des images perpendiculaires à la muqueuse œsophagienne, sur une profondeur de 3 mm et avec une résolution optique de l'ordre de 7 µm en temps réel. Si les premières études sont prometteuses sur la capacité à diagnostiquer les différents stades de dysplasie sur EBO, ses performances précises restent à préciser (66). Une autre technique novatrice, la Cytosponge®, permet le diagnostic d'EBO et d'une éventuelle dysplasie associée. Il s'agit d'une petite éponge de polyuréthane présentée dans une gélule accrochée à un fil. Une fois ingérée, la capsule se dissout avec les sucs gastriques, libérant l'éponge qui lors de son retrait va réaliser des prélèvements sur toute la longueur de l'œsophage (67). Des marqueurs sanguins (microARN et protéines) permettraient également de dépister la présence d'un adénocarcinome développé sur EBO (68).



Figure 9. Les différents aspects d'un même adénocarcinome selon les colorations. A) Lésion en relief, vue en lumière blanche. **B)** Après application d'acide acétique, blanchissement tissulaire et suintement hémorragique **C)** Avec utilisation du système NBI, la lésion apparaît marron et bien démarquée. D'après (69).

En conclusion, l'inspection minutieuse de la muqueuse œsophagienne en endoscopie de haute résolution reste le gold standard pour détecter des lésions

dysplasiques ou néoplasiques développées sur EBO et cibler les biopsies. Néanmoins, de nombreuses innovations technologiques devraient permettre d'optimiser le dépistage des lésions pré-cancéreuses de l'œsophage, dans un futur proche.

1.4.2 Traitements de l'endobrachyœsophage

Les critères de traitement d'un EBO dépendent essentiellement des résultats anatomopathologiques de la cartographie biopsique. Une proposition d'algorithme de prise en charge est présentée en figure 10.

Aucune étude contrôlée n'a démontré l'efficacité de la surveillance endoscopique d'un EBO non dysplasique sur la mortalité et la morbidité par adénocarcinome de l'œsophage à ce jour. Malgré tout, un programme de surveillance doit être proposé à un patient porteur d'EBO chez qui un traitement peut être envisagé en cas de dégénérescence. En effet, seul le dépistage des lésions à un stade précoce permet d'envisager un traitement curatif peu morbide. Cependant, le bénéfice d'un programme individuel de dépistage doit être évalué au cas par cas par le praticien, compte tenu de l'âge et des comorbidités du patient.

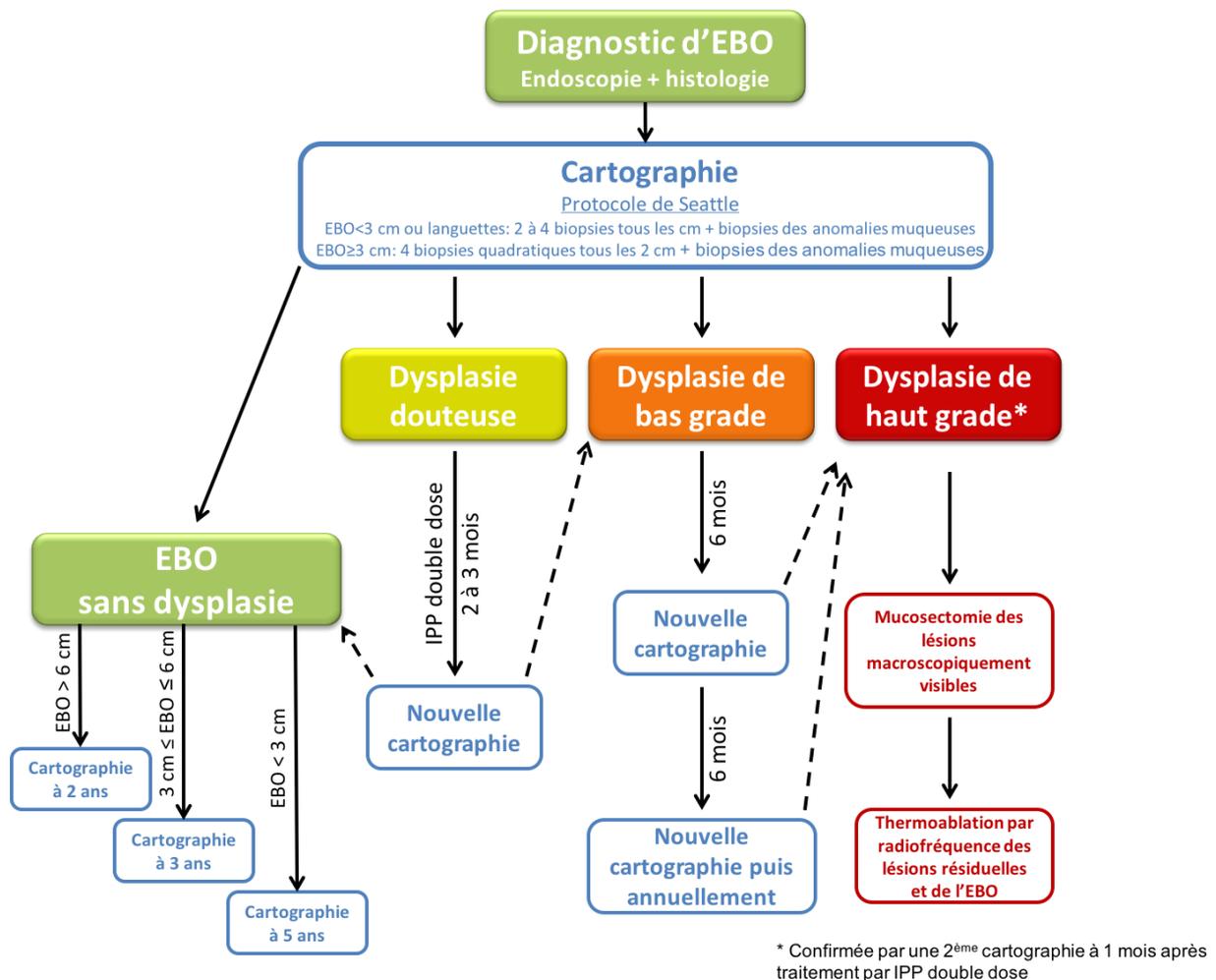


Figure 10. Algorithme de prise en charge des patients présentant un EBO. IPP, Inhibiteurs de la pompe à protons. D'après (70).

1.4.3 Carcinome épidermoïde

Au stade superficiel, les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sont, dans la très grande majorité des cas, asymptomatiques. Lors de l'examen endoscopique, les lésions sont souvent discrètes et demandent un examen particulièrement attentif. Parmi les colorants pouvant être utilisés pour une chromoendoscopie, le lugol reste actuellement le gold standard. L'absence de glycogène à la surface des cellules dysplasiques empêche la prise de contraste au contact de la solution iodée. Les lésions sont dites iodo-négatives et des biopsies ciblées peuvent être réalisées (71).

Plusieurs études ont comparé les chromoendoscopies virtuelles au lugol (Figure 11). Actuellement, il semble que les performances diagnostiques du NBI soient au moins

équivalentes à la coloration au lugol pour la détection des lésions dysplasiques et des carcinomes épidermoïdes œsophagiens, en particulier au sein des populations à risques (72,73). Une étude prospective multicentrique française est en cours afin d'essayer de conforter ces résultats. Quelques données existent sur l'endomicroscopie confocale. S'il a été montré qu'elle permettait de distinguer une lésion tumorale d'un épithélium non dysplasique, sur une zone bien sélectionnée (74), son intérêt en pratique semble limité.



Figure 11. Les différents aspects d'un même carcinome épidermoïde selon les colorations. A) Lésion de 10 mm, légèrement déprimée, vue en lumière blanche. **B)** Après coloration au lugol, la zone iodo-négative est bien délimitée. **C)** Avec utilisation du système NBI, la lésion apparaît marron et bien démarquée. D'après (60).

1.5 Diagnostic d'une tumeur superficielle de l'œsophage

1.5.1 Savoir définir une tumeur superficielle de l'œsophage

Deux classifications sont actuellement utilisées sans distinction du type histologique. La classification Japonaise (75), distingue les T1 muqueux et les T1 sous-muqueux. La classification pTNM 7ème édition (76), sépare les carcinomes *in situ*, les tumeurs pT1a, et les tumeurs pT1b (Figure 12).

Le risque d'envahissement ganglionnaire est directement corrélé à la profondeur d'infiltration, et n'est pas le même selon l'histologie (Figure 12). Les carcinomes épidermoïdes ont un tropisme ganglionnaire plus important que les adénocarcinomes. Pour les adénocarcinomes, en cas d'atteinte intra-muqueuse isolée (ne dépassant pas la musculaire muqueuse), le risque est considéré comme nul. En revanche dès qu'une atteinte sous muqueuse est présente, un risque de dissémination ganglionnaire apparaît et augmente avec la profondeur de l'infiltration (77,78).

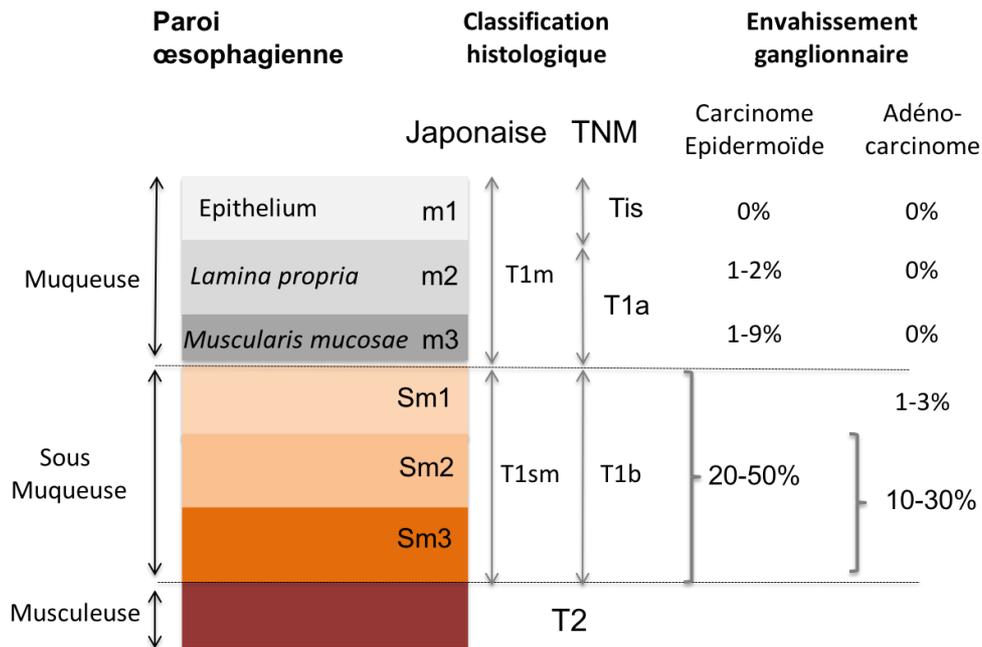


Figure 12. Classifications histologiques et risque d'envahissement ganglionnaire associé. D'après (79).

1.5.2 Savoir caractériser une lésion superficielle de l'œsophage

L'endoscopie œsophagienne permet le diagnostic histologique, et estime le degré d'invasion afin de prédire le risque d'envahissement ganglionnaire associé, particulièrement dans les carcinomes épidermoïdes. D'après la classification de Paris (Figure 13), le risque d'atteinte sous muqueuse est supérieur à 96 % pour les lésions 0-I et 0-III, ces lésions ne sont donc probablement pas de bonnes candidates à un traitement endoscopique. Pour les lésions 0-II, le risque d'atteinte m3 ou supérieur est variable, allant de 30 à 80%. Pour les adénocarcinomes, la corrélation entre aspect endoscopique et profondeur d'invasion est moins bonne (75).

Classification de Paris

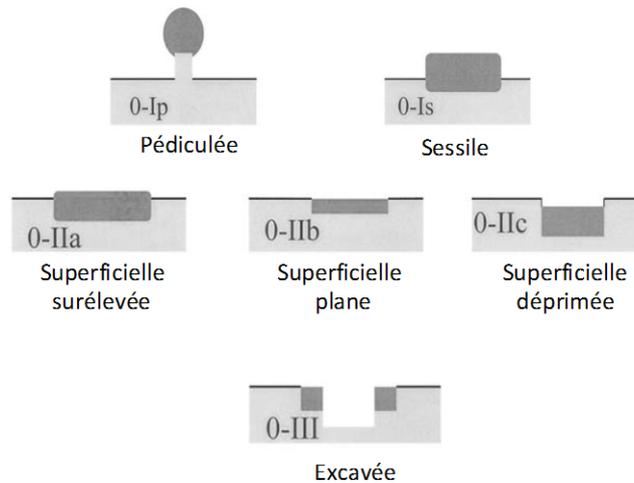


Figure 13. Classification de Paris. D'après (75).

Une analyse fine en NBI (avec zoom) de la forme des vaisseaux (IPCL- intrapapillary capillary loops) visible à la surface d'un carcinome épidermoïde œsophagien permettrait également de prédire la profondeur d'invasion et ainsi sélectionner les lésions accessibles à un traitement endoscopique (Figure 14). Les patients classés IPCL V1 et V2 ont des lésions limitées à m2 avec une sensibilité de presque 90% et une spécificité de 80%. Les lésions classées IPCL Vn ont en revanche une spécificité de 99% pour prédire une profondeur d'invasion \geq sm2 (80).

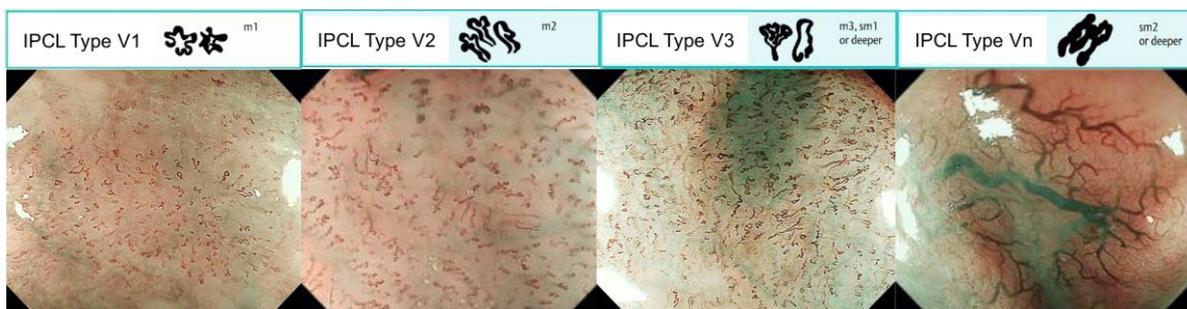


Figure 14. Classification IPCL. D'après (80).

1.5.3 Quel bilan d'extension permet de définir un cancer superficiel ?

La réalisation de l'échoendoscopie doit être systématique. Dans une méta-analyse incluant 49 études et 2558 patients, la sensibilité et la spécificité de l'échoendoscopie pour évaluer le statut ganglionnaire ont été respectivement de 84,7% et 84,6%. En cas

d'adénopathie suspecte, une ponction à l'aiguille fine a permis d'augmenter la sensibilité à 96,7 % et la spécificité à 95,5%. Les performances ont été inférieures pour définir le degré d'infiltration tumorale des lésions superficielles, avec une sensibilité de 81,6% et une spécificité de 99,4% pour les stades T1 (81). En outre, l'utilisation de sondes de très haute fréquence (20 à 30 MHz) pourrait être plus performante pour différencier les lésions T1a des lésions T1b, avec une prédiction exacte dans environ 70 % des cas (82).

La recherche de métastases à distance doit rester systématique avec la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Il n'est pas recommandé de réaliser de TEP-scanner de manière systématique pour une lésion superficielle de l'œsophage, mais son intérêt peut être discuté notamment avant une prise en charge chirurgicale.

Le bilan d'extension associant endoscopie, échoendoscopie et scanner peut cependant être imparfait. Dans une série de 75 patients, la réalisation d'une mucosectomie endoscopique a permis de modifier le stade T ou le grade histologique de dysplasie dans 48% des cas avec une revue à la hausse dans 20% des cas et à la baisse dans 28% des cas, permettant une adaptation de la stratégie thérapeutique (83).

En somme, la caractérisation endoscopique des lésions œsophagiennes permet de mieux estimer leur degré d'envahissement en profondeur ce qui est fondamental pour prédire le risque d'envahissement ganglionnaire et adapter sa stratégie thérapeutique.

1.6 Stratégies thérapeutiques des cancers superficiels de l'œsophage

1.6.1 Chirurgie : le traitement de référence ?

La résection chirurgicale a longtemps été le seul standard pour les cancers localisés de l'œsophage. Une série française de 179 patients a retrouvé une survie globale à 5 ans de 100 % pour les tumeurs de stade 0 et de 84% pour les stades I dans un centre expert (84). La morbi-mortalité de l'œsophagectomie est hautement influencée par l'expérience de l'opérateur et du centre dans lequel elle est effectuée et doit donc être réservée à des centres à fort recrutement. Cependant, même dans des centres à grand volume, la mortalité post opératoire à 30 jours est d'environ 5% (85). La mortalité estimée à 90 jours serait en outre environ deux fois supérieure, ce qui en ferait un paramètre plus représentatif du risque post opératoire (86). En l'absence de différence significative en termes de mortalité post opératoire et de survie globale en fonction de la voie d'abord, la voie chirurgicale préférentielle dépend de plusieurs autres facteurs tels que le type histologique, la localisation, le type de curage ganglionnaire envisagé, les caractéristiques cliniques du patient et l'expérience du chirurgien. Récemment, une approche par chirurgie

mini invasive permettant de surseoir à une thoracotomie a été proposée, diminuant la mortalité post opératoire en deçà de 2%. Les données doivent toutefois être complétées, notamment concernant l'efficacité à long terme (4).

Le bénéfice d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante est établi pour les cancers de l'œsophage localement évolués (stade III), et ce quel que soit le type histologique. Aucun traitement néoadjuvant n'est en revanche recommandé pour les tumeurs superficielles de l'œsophage. En effet, l'essai randomisé de phase III (FFCD 9901) incluant 195 patients de stade I et II n'a pas montré de différence en terme de taux de résection R0, de survie globale à 3 ans ou de mortalité post opératoire. Ces patients avaient reçu, soit une radio-chimiothérapie préopératoire (45 Gy en 25 fractions sur 5 semaines avec 2 cycles de chimiothérapie concomitante par 5-fluorouracile et cisplatine), soit une chirurgie seule. Au final, 29% des patients inclus avaient une tumeur T1, et l'analyse en sous-groupe en fonction du stade n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes (87). La radiothérapie préopératoire seule n'a pas non plus d'indication.

1.6.2 Endoscopie

1.6.2.1 Quelles sont les techniques actuelles de résection endoscopique ?

Les deux techniques de résection par mucosectomie les plus utilisées sont la technique de « l'aspiration-section » et la technique de « section sur ligature élastique », variante plus récente de la première (Figure 15).

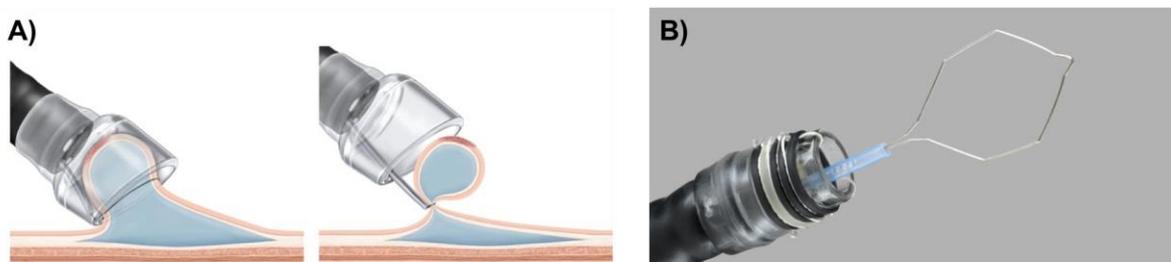


Figure 15. Kits de mucosectomies disponibles. A) EMR-kit (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japon) utilisé pour la technique de « l'aspiration-section » et **B)** Duette Multi-Band Mucosectomy (Cook Medical, Limerick, Irlande) utilisé pour la technique de « section sur ligature élastique ».

Dans le cas de « l'aspiration-section », la lésion est aspirée dans un capuchon transparent, et une anse asymétrique, en général intégrée à la base du capuchon, la sectionne. Pour la technique de « section sur ligature élastique », la lésion est aspirée dans un capuchon de ligature élastique, puis un élastique est mis en place à la base de la lésion. Ensuite une anse de polypectomie est placée autour de la lésion et permet une résection préférentiellement sous l'élastique (Figures 16 et 17).

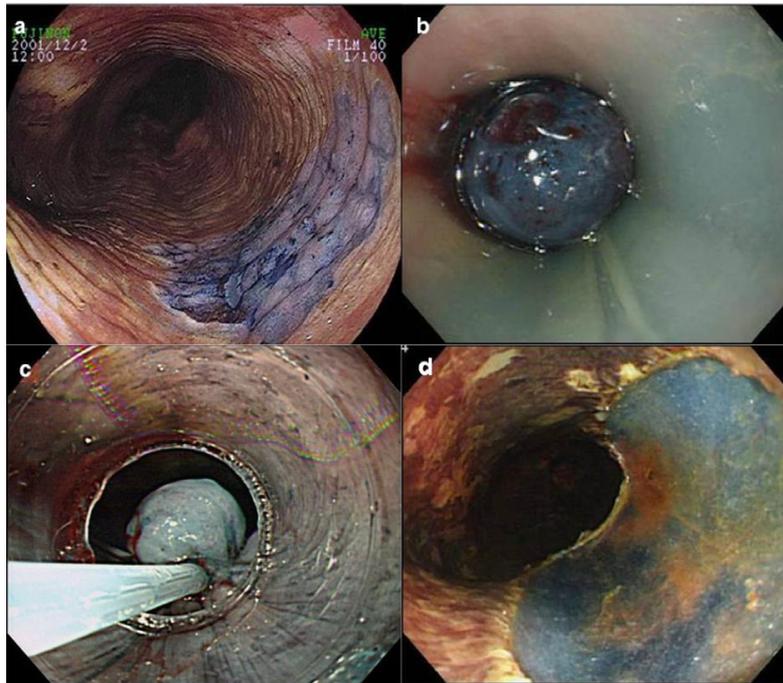


Figure 16. Etapes clés de la mucosectomie endoscopique par la technique de « l'aspiration-section ». a) Repérage de la lésion après coloration (ici un carcinome épidermoïde superficiel œsophagien de 20 mm) et injection sous muqueuse. b) Aspiration de la lésion au sein du capuchon. c) Fermeture de l'anse, relâchement de l'aspiration et section de la lésion. d) Aspect de la berge de résection en fin de procédure.

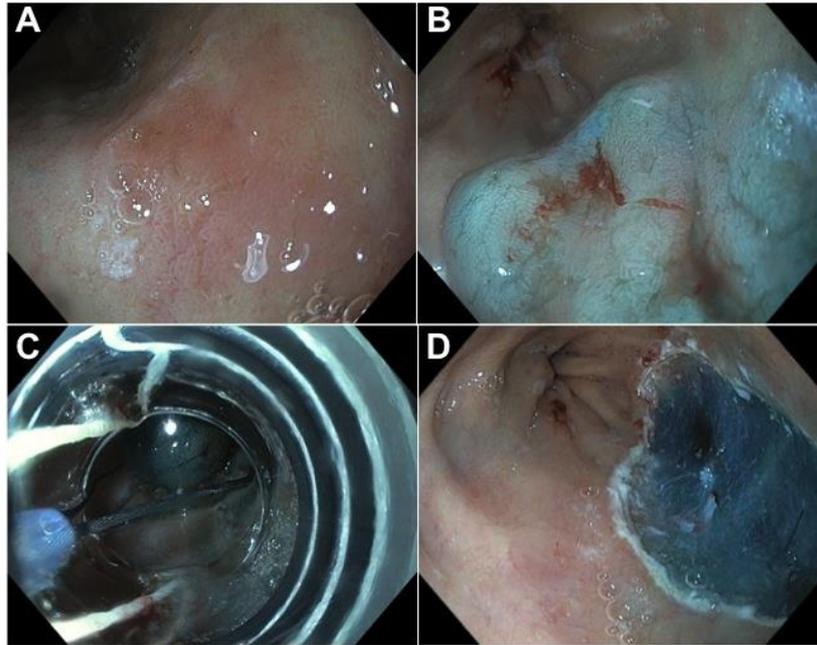


Figure 17. Etapes clés de la mucosectomie endoscopique par la technique de « section sur ligature élastique ». **A)** Repérage de la lésion en lumière blanche (ici un adénocarcinome superficiel œsophagien de 15 mm). **B)** Décollement de la muqueuse par injection sous-muqueuse de sérum physiologique teinté d'indigo carmin. **C)** Section de la lésion par une anse hexagonale après ligature élastique. **D)** Aspect de la berge de résection en fin de procédure.

Quelle que soit la technique utilisée, plusieurs résections peuvent être réalisées durant une même séance, permettant ainsi l'exérèse de vastes lésions de manière multifragmentaire. La limite profonde de résection par ces techniques est variable, mais passe le plus souvent au sein de la sous-muqueuse ce qui permet d'évaluer l'infiltration éventuelle de la musculaire muqueuse. Le taux de complication de ces deux techniques est faible et les complications graves sont exceptionnelles. Ainsi, aucune perforation, 3% de saignements immédiats (tous traités endoscopiquement) et 2% de saignements retardés ont été rapportés dans une étude prospective incluant 170 patients et 1060 résections pour adénocarcinome. La sténose cicatricielle a été la complication la plus fréquente atteignant 48% en cas de traitement associé de l'EBO sous-jacent (notamment par radiofréquence). Toutes les sténoses ont pu être prises en charge efficacement par dilatations pneumatiques (88).

Récemment, une étude prospective incluant des patients avec un adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde de l'œsophage a comparé les deux techniques de mucosectomie. S'il n'a pas été retrouvé de différence en terme d'efficacité et de complications, il semblerait que la technique de « section sur ligature élastique » soit plus rapide, avec un coût moins élevé (89). Et si le diamètre des pièces de résection endoscopique semble plus

important avec le système de « l'aspiration-section », la profondeur de résection n'est pas différente (90).

La dissection sous-muqueuse est une technique endoscopique d'apprentissage plus difficile dont le principal intérêt est de permettre une résection monobloc quelle que soit la taille de la lésion (Figure 18).

L'utilisation d'insufflateur à CO₂ est fortement recommandée compte-tenu du risque de micro-perforations durant la procédure. La dissection est actuellement une procédure réservée à des centres experts ayant un volume de recrutement suffisant pour assurer la maîtrise technique et la sécurité de ce geste. Le taux de complications reste relativement faible dans ces centres experts. Ainsi, une méta-analyse regroupant 15 études (776 carcinomes épidermoïdes) a rapporté 2,1% de saignements, 5% de perforations et 11,6% de sténoses. Toutes les perforations (sauf une) ont pu être traitées endoscopiquement dans le même temps, avec une évolution favorable. De plus, il y a eu 89,4 % de résections complètes avec un taux de résection monobloc à 95,1 % (91). La majorité des études incluses dans cette méta-analyse ont été réalisées au Japon, mais une étude récente réalisée en Europe a montré des résultats comparables en terme d'efficacité et de morbi-mortalité (92).

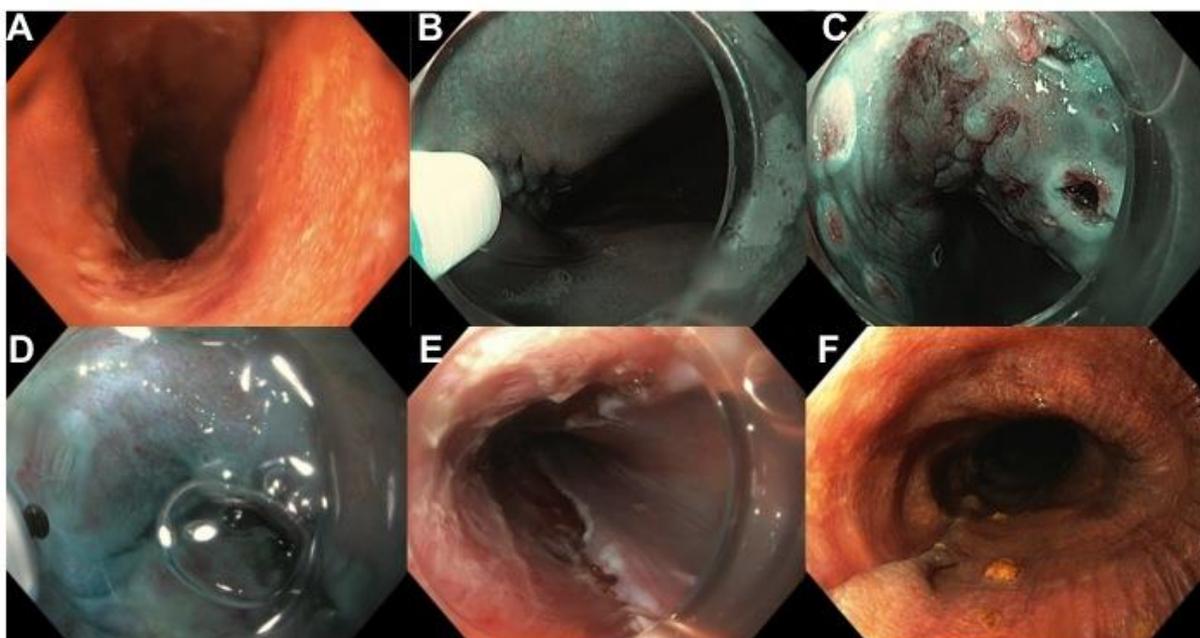


Figure 18. Dissection sous muqueuse d'un carcinome épidermoïde œsophagien superficiel. A,B) Repérage de la lésion en lumière blanche et après coloration. **C)** Marquage des berges latérales. **D)** Dissection du plan sous-muqueux **E)** Aspect du lit de résection immédiatement après l'exérèse en monobloc, et **F)** lors du contrôle endoscopique à deux mois.

1.6.2.2 Traitement endoscopique et adénocarcinome

La résection endoscopique est le traitement de choix pour les adénocarcinomes pT1a, et peut être envisagé pour les pT1b à bas risque, notamment pour les patients à haut risque chirurgical (42). Pour les adénocarcinomes pT1a, hors lésion type III de la classification de Paris, l'analyse d'une série de 1000 patients consécutifs a montré 96,3% de résections complètes (définies par des marges sans DHG ou cancer) après mucosectomies endoscopiques, et 93,8% de rémission à long terme. Un traitement chirurgical a été nécessaire après échec de traitement endoscopique chez 3,7% des patients (93). Pour les lésions pT1b atteignant la sous muqueuse de manière superficielle Sm1, le traitement endoscopique seul pourrait encore être suffisant pour les lésions à bas risque (bien ou moyennement différenciée, sans envahissement lymphatique et/ou veineux, taille inférieure à 20 mm), avec un taux de résections complètes de 97% et une rémission à long terme de 84% (94).

En cas de résection incomplète de l'adénocarcinome au niveau des berges latérales, les séances de mucosectomie peuvent être répétées afin d'obtenir une éradication complète de la lésion. Le risque de lésion métachrone sur EBO résiduel est d'environ 10 à 20%, ce qui imposait jusque récemment une surveillance endoscopique rapprochée et le traitement de ces lésions (efficace dans plus de 80% des cas) (93). Les dernières recommandations internationales sont de détruire l'EBO résiduel plutôt que de le surveiller, ce qui permet de diminuer le risque de récurrence néoplasique. La radiofréquence est actuellement la technique de choix pour la thermoablation de l'EBO résiduel.

Il existe peu de données concernant la dissection sous muqueuse dans le traitement des lésions superficielles de l'œsophage sur EBO. Cette technique est néanmoins amenée à se développer, notamment en raison de ses avantages par rapport à la mucosectomie combinée à la radiofréquence. La dissection sous muqueuse pourrait en effet permettre la résection monobloc de la lésion principale, et permettre ainsi une analyse anatomopathologique facilitée et surtout une exérèse carcinologique plus adéquate. Les données européennes récentes démontrent la faisabilité de cette technique, l'absence de complication grave et des taux de résection curative par traitement endoscopique seul de l'ordre de 65 à 85%. Cependant, le taux important de sténoses (environ 80%) en cas de dissection de plus des 3/4 de la circonférence œsophagienne nécessite de développer de nouvelles approches de prévention des sténoses œsophagiennes post-dissection (95). Actuellement, les indications respectives de chaque traitement restent débattues. Les lésions de grandes tailles (> 15 mm), et/ou suspectes d'invasion sous-muqueuse, semblent justifier la réalisation d'une dissection sous muqueuse (96).

1.6.2.3 Traitement endoscopique et carcinome épidermoïde

Selon le thésaurus national de cancérologie digestive, une résection endoscopique peut être proposée en cas de carcinome épidermoïde n'atteignant pas la musculaire muqueuse, pT1a m1 ou m2. Dans une étude rétrospective incluant 570 patients, après résection endoscopique complète par mucosectomie ou dissection sous muqueuse, la survie globale à 5 ans a été de 90,5% pour les tumeurs n'atteignant pas la musculaire muqueuse, de 71,1% en cas d'atteinte de la musculaire muqueuse pT1a m3. En cas d'atteinte muqueuse isolée, l'invasion vasculaire ou lymphatique a majoré le risque d'apparition de métastase métachrone à 46,7% contre 0,7%. Le taux de complication a été similaire à celui décrit pour les résections endoscopiques d'adénocarcinomes sur EBO (97). La résection endoscopique curative seule apparaît donc insuffisante pour les lésions classées m3 et au-delà.

La résection monobloc de la lésion diminue le risque de récurrence. Pour des lésions de moins de 15 mm, le taux de résection monobloc est comparable entre mucosectomie endoscopique et dissection sous muqueuse, ainsi une mucosectomie pourrait être proposée. En revanche, pour des lésions supérieures à 15 mm, la dissection sous muqueuse augmente le taux de résection complète et diminue le risque de récurrence (98).

1.6.2.4 L'endoscopie comme nouveau traitement de référence ?

Une méta-analyse récente a regroupé 7 essais et 870 patients afin de comparer l'efficacité et la sûreté d'une approche chirurgicale et d'une approche endoscopique pour traiter des lésions de dysplasie de haut grade ou des adénocarcinomes pT1a développés sur EBO. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes en termes de rémission initiale et de survie à 1, 3 et 5 ans. Le taux de décès lié à l'évolution néoplasique a été de 0,2% et 0,3%, respectivement. La plupart des décès ont été liés aux comorbidités. Dans le groupe résection endoscopique, une diminution du risque de complications graves (risque relatif de 0,38) et un risque accru de récurrences (risque relatif de 9,50) ont été observés. Ces récurrences ont été curables par un nouveau traitement endoscopique seul dans 80 à 100% des cas, et s'expliquent probablement par le faible recours aux méthodes de destruction de l'EBO résiduel dans la plupart des séries examinées. La limite principale de cette méta-analyse est liée au caractère rétrospectif et à l'hétérogénéité des travaux pris en compte. Il est donc nécessaire qu'un véritable essai prospectif soit mené afin de confirmer ces résultats (99).

1.6.3 Radio-chimiothérapie

1.6.3.1 Place de la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante

Le traitement par radiothérapie externe nécessite la définition des volumes cibles, correspondant à la délimitation du volume tumoral macroscopique, ce qui peut être difficile pour les lésions superficielles de l'œsophage qui ne sont pas visibles en imagerie. Des clichés fibroscope en place, voire des clips posés par endoscopie peuvent aider au repérage, tout comme la fusion avec une imagerie par TEP-scanner. La dose de radiothérapie est le plus souvent fractionnée à raison de 2 Gy par fraction, 5 fractions par semaine pendant 5 semaines, pour atteindre une dose totale de 50 Gy. Un fractionnement de 1,8 Gy par séance jusqu'à 50,4 Gy est également possible. La principale toxicité aiguë est l'œsophagite pouvant survenir dès 20 Gy et devenir plus intense au-delà 30 à 40 Gy, entraînant une dysphagie souvent invalidante sur un terrain déjà fragilisé. Une prise en charge nutritionnelle adaptée est alors recommandée. La radiothérapie peut se compliquer d'une sténose œsophagienne, dont l'incidence est difficile à évaluer, et qui peut le plus souvent être traitée endoscopiquement. En cas d'échec ou de contre-indication au traitement endoscopique ou chirurgical, un traitement par radio-chimiothérapie ou radiothérapie doit être discuté. Deux essais prospectifs de phase III ont évalué l'efficacité d'une radio chimiothérapie exclusive sur la survie globale. Ces deux essais ont inclus des adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes œsophagiens. Le premier, publié en 1992 a inclus 121 patients, avec seulement 10% de tumeurs T1 (100). En 2013, l'essai PRODIGE5/ACCORD17 a inclus 134 patients mais aucun patient de stade I (101). En somme, aucun essai randomisé n'a permis d'évaluer l'efficacité de la radiochimiothérapie dans les tumeurs superficielles.

Les deux indications de radiothérapie exclusive dans le cancer de l'œsophage sont actuellement le traitement symptomatique des dysphagies chez des patients ayant des lésions localement évoluées et non réséquables, ou chez ceux ayant une tumeur superficielle, en échec de traitement endoscopique et contre indiqués pour la chirurgie et la chimiothérapie.

1.6.3.2 Existe-t-il une place pour la curiethérapie ?

La curiethérapie endo-œsophagienne consiste à placer un tube applicateur dans l'œsophage, au sein duquel passera une source radioactive. La technique se déroule en

quatre étapes successives ; le repérage endoscopique de la zone tumorale, la mise en place de l'applicateur par voie orale, la dosimétrie (grâce à un fil fantôme introduit dans l'applicateur) puis l'irradiation en reliant le projecteur de source à l'applicateur. La curiethérapie peut être exclusive (5 à 6 séances hebdomadaires de 5 ou 6 Gy) ou venir en complément d'une irradiation externe dans le cas de lésion atteignant la sous muqueuse avec un risque d'extension par voie lymphatique plus important (10 à 15 Gy répartis en 2 à 3 séances), en technique HDR (High Dose Rate ou haut débit de dose). Il existe peu de données récentes. Cependant, une série de 147 patients avec un traitement associant radiothérapie externe et curiethérapie HDR a retrouvé respectivement pour les lésions pT1a et pT1b une survie globale à 5 ans de 62% et 42%, et une survie spécifique de 81% et 64%. La survie sans récurrence a été comparable entre les groupes curiethérapie HDR exclusive et l'association radiothérapie externe - curiethérapie HDR, il y a eu en revanche un sur-risque d'ulcération œsophagienne en cas d'association des traitements (102). Une autre série, rétrospective, a inclus 66 patients ayant une lésion classée T1(a-b)N0, contre indiqués pour une chirurgie, traités par un premier temps de radiothérapie externe, $57,1 \pm 4,8$ Gy, suivie d'un complément de dose délivré par curiethérapie HDR de $8,8 \pm 3,9$ Gy. Le taux de réponse complète a été de 98%, la survie globale à 3 ans de 57,9% et la survie spécifique à 5 ans de 76,9%. Il y a eu 9% de complications sévères, majoritairement des sténoses œsophagiennes. Aucun essai prospectif randomisé n'a, à ce jour, été publié afin de confirmer l'intérêt de la curiethérapie endo-œsophagienne, couplée ou non à une irradiation externe (103). Au vu du faible niveau de preuve, la curiethérapie constitue actuellement un traitement de recours en cas d'échec ou d'impossibilité de résection endoscopique ou chirurgicale d'une tumeur superficielle.

Au total, la stratégie thérapeutique des tumeurs superficielles de l'œsophage se veut individualisée. Elle prend en compte un bilan lésionnel précis (associant endoscopie et échoendoscopie), les caractéristiques de chaque technique (efficacité et morbi-mortalité), l'état général ainsi que les souhaits du patient. Les résultats du traitement chirurgical pour les tumeurs superficielles sont excellents mais le taux élevé de complications post opératoires a fait rechercher des alternatives. Les traitements endoscopiques sont devenus la référence pour les lésions à faible risque d'envahissement ganglionnaire. En effet, ils assurent une survie globale semblant comparable au traitement chirurgical, avec une faible morbi-mortalité, et ne contre-indiquent pas un recours à la chirurgie en cas d'échec. Le risque de lésion métachrone impose une destruction de l'EBO résiduel. En cas de contre-indication à ces traitements, une radiochimiothérapie ou une radiothérapie exclusive peut être proposée.

1.7 Conclusion

Les cancers de l'œsophage, dont le type histologique prédominant sur le plan mondial reste le carcinome épidermoïde, sont fréquents et présentent une mortalité importante. La survie globale à 5 ans est d'environ 15% et ne semble que peu améliorée par les stratégies thérapeutiques récentes. A la lumière de ces éléments et en dehors de la prise en charge des comorbidités induites par les principaux facteurs de risque (tabac et alcool), le dépistage et la prise en charge des lésions dysplasiques ou néoplasiques superficielles apparaissent comme les enjeux majeurs des années à venir.

L'endoscopie tant diagnostique que thérapeutique se place donc au cœur d'une prise en charge actualisée et en adéquation avec les problématiques spécifiques de ces cancers. L'arsenal thérapeutique endoscopique s'étoffe d'ailleurs d'année en année et accompagne le développement inexorable de l'endoscopie interventionnelle dans sa globalité. Les approches mini-invasives endoscopiques ont clairement un rôle à jouer, et on peut espérer qu'elles participeront à l'inflexion de la morbi-mortalité de ces cancers dans les prochaines années.

2 PROBLEMATIQUE

La détection précoce des cancers de l'œsophage est un des axes stratégiques qui permettra d'améliorer le pronostic de ces cancers. Ceci implique une prise en charge adaptée et spécifique des lésions dépistées et en particulier des lésions superficielles. A ce jour, plusieurs traitements de résection endoscopique ou de destruction endoscopique sont disponibles. Cet arsenal se développant, des algorithmes clairs doivent permettre de faire le bon choix parmi ces techniques en fonction du type de lésion et de l'objectif thérapeutique fixé.

La mucosectomie œsophagienne, principale technique de résection, est actuellement le traitement de choix des lésions superficielles. Néanmoins, le développement de la dissection sous-muqueuse et l'amélioration des techniques de destruction font rediscuter sa position dans la prise en charge de ces patients. L'évaluation de son efficacité et de ses complications est ainsi un point crucial pour permettre de mieux définir sa place par rapport aux autres techniques.

Les données actuellement disponibles sur la mucosectomie œsophagienne soit sont peu nombreuses en Europe (carcinomes épidermoïdes) soit découlent d'études réalisées en centres experts (adénocarcinomes). Il nous paraissait ainsi pertinent d'étudier les résultats de cette technique en conditions « réelles », de sa mise en place jusqu'à sa maîtrise, en les comparant aux données scientifiques actuelles. Nous avons donc décidé de mener une étude observationnelle bicentrique permettant de juger de l'efficacité et de la sécurité de la mucosectomie œsophagienne.

3 MATERIEL ET METHODES

3.1 Population

Dans cette étude observationnelle, rétrospective, bicentrique, ont été inclus :

- Tous les patients ayant eu une mucoséctomie endoscopique œsophagienne au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes du 1^{er} Janvier 2008 au 31 Décembre 2014.
- Tous les patients ayant eu une mucoséctomie endoscopique œsophagienne pour carcinome épidermoïde superficiel prouvé histologiquement, au Centre Hospitalier Universitaire de Brest du 1^{er} janvier 1998 au 31 Décembre 2013.

3.1 Objectifs de l'étude

Cette étude a donc été divisée en deux parties afin de répondre à deux objectifs distincts :

- 1) L'évaluation de l'efficacité et de la sûreté des mucoséctomies réalisées : L'objectif principal était le taux de complication du traitement. Les objectifs secondaires étaient, selon l'histologie de la lésion A) Le taux de résection complète R0, B) le traitement complémentaire effectué, C) le risque de récurrence et D) la survie globale à 5 ans.
- 2) L'évaluation spécifique du traitement par mucoséctomie endoscopique des carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage : L'objectif principal était d'évaluer la survie globale à 5 ans dans cette population. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer A) la survie spécifique, B) les facteurs de risque de récurrence, C) les facteurs prédictifs de survie et D) le taux de complication du traitement.

3.2 Recueil des données

3.2.1 Clinique

Une recherche informatique a été réalisée aux CHU de Nantes et de Brest utilisant comme outil de tri la cotation CCAM correspondant aux mucoséctomies œsophagiennes (HEFE003) afin d'assurer l'exhaustivité des données. Tous les patients ayant eu une

mucosectomie œsophagienne ont été inclus. Au CHU de Brest, les patients avec une histologie autre qu'un carcinome épidermoïde ont été exclus.

Les données ont été recueillies rétrospectivement via les dossiers cliniques (papiers et électroniques) des patients. Les données suivantes ont été recueillies : sexe, âge au diagnostic, consommation d'alcool (>30g d'équivalent alcool pur par jour) et de tabac (active ou sevrée depuis moins de 5 ans), antécédent personnel de néoplasie ORL ou œsophagienne, la présence et la longueur d'un EBO (selon la classification de Prague), le nombre, la taille et la classification de Paris des lésions visibles, la technique de mucosectomie utilisée, les complications immédiates (perforation œsophagienne et hémorragie) et retardées (hémorragie, sténose), les résultats de l'analyse anatomopathologique pré et post-mucosectomie, le traitement complémentaire effectué, la survenue d'une récurrence (définie comme une nouvelle lésion néoplasique survenue à moins de 2cm en amont ou en aval de la lésion initiale), la survenue d'une deuxième localisation néoplasique (définie comme une nouvelle lésion néoplasique à plus de 2 cm du site initial), la survenue du décès et sa cause.

Lorsque la surveillance n'était pas assurée dans le centre ayant effectué le traitement, le médecin traitant ainsi que le gastro-entérologue référent du patient ont été contactés par téléphone afin de récupérer les comptes rendus d'examen (endoscopiques ou d'imageries).

3.2.2 Traitement endoscopique

Chez tous les patients, les mucosectomies ont été réalisées au bloc opératoire, sous anesthésie générale. Après intubation orotrachéale les patients étaient laissés en décubitus dorsal pour la procédure. Les lésions étaient d'abord repérées lors d'un examen endoscopique avec un gastroscope (séries EG 530 et EG 590, Fujifilm, Tokyo, Japon / séries GIF 180 et GIF 190, Olympus, Tokyo, Japon), en lumière blanche. Les systèmes vidéo utilisés comprenaient les séries Fujifilm 4400 ou 4450 et les séries Olympus Exera II ou III. Une chromoendoscopie au Lugol 2%, à l'acide acétique, ou virtuelle pouvait être réalisée au besoin. Un soulèvement sous-muqueux était effectué par injection sous muqueuse de sérum physiologique coloré à l'indigo carmin éventuellement associé à une faible concentration d'adrénaline (1/100^{ème}). Les kits de mucosectomie œsophagienne utilisés comprenaient l'EMR-kit (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japon) pour la technique « d'aspiration section », et le kit Duette Multi-Band Mucosectomy (Cook Medical, Limerick, Irlande) pour la « section sur ligature élastique ». Un contrôle endoscopique du site de résection était systématiquement réalisé à la recherche d'une complication. Les

pièces de résection étaient ensuite récupérées, épinglées sur liège, identifiées et adressées dans le service d'anatomopathologie.

Par la suite, les patients étaient hospitalisés pour une surveillance clinique d'au moins 12 heures. Une alimentation liquide et froide était reprise le jour même du traitement, en l'absence de complication.

3.2.3 Anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique définissait le plus haut grade dysplasique, ainsi que la profondeur maximale d'invasion. En cas de lésion de DHG ou de carcinome, les marges de résection étaient considérées comme saines (R0) en l'absence de carcinome ou de DHG, envahies (R1) en présence de DHG ou de carcinome, et comme indéterminable (Rx) lorsque les artéfacts de coagulation ou le caractère multifragmentaire de la résection ne les rendaient pas interprétables. Le caractère monofragmentaire de la lésion était défini par la résection en une seule pièce, par opposition aux résections multifragmentaires (deux pièces ou plus). Les classifications histologiques TNM et Japonaises étaient soit directement précisées dans le compte rendu anatomopathologique, soit déduites en fonction de la description de la profondeur d'invasion. En cas de lésions multifocales, seule celle avec la profondeur d'invasion maximale a été prise en compte.

3.3 Statistiques

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Stata (StataCorp, College Station, Texas). Les variables continues avec une distribution normale ont été décrites par la moyenne \pm l'écart type. Les variables quantitatives ont été comparées avec le test de Student ou de Mann-Whitney, avec comme degré de significativité $p < 0,05$.

Les résultats du traitement ont été évalués par la survie globale à 5 ans, la survie spécifique et la survie sans récurrence, en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse univariée a été réalisée en utilisant des modèles de Cox à risques proportionnels. Tous les facteurs significatifs ainsi que ceux de signification limite (définis comme $p < 0,25$) ont ensuite été pris en compte dans l'analyse multivariée de Cox en utilisant des modèles de risques proportionnels. Dans ces modèles multivariés, seules les variables avec des valeurs $p < 0,05$ ont été retenues comme significatives.

4 RESULTATS

4.1 Patients et techniques endoscopiques

4.1.1 Caractéristiques des patients

Du 01 Janvier 2008 au 31 Décembre 2014, 81 patients ont été consécutivement traités par mucosectomie endoscopique au CHU de Nantes et ont été inclus dans l'étude. Après analyse anatomopathologique de la pièce de mucosectomie, 11 patients n'avaient pas de dysplasie de haut grade, 19 avaient au maximum une dysplasie de haut grade, 31 un adénocarcinome, et 20 un carcinome épidermoïde. Par ailleurs, 58 patients consécutifs traités par mucosectomie œsophagienne pour un carcinome épidermoïde au CHU de Brest entre le 01 Janvier 1998 et le 31 Décembre 2013 ont également été inclus. Au total, 139 patients ont été inclus dans l'étude. L'organigramme de l'étude est représenté en figure 19.

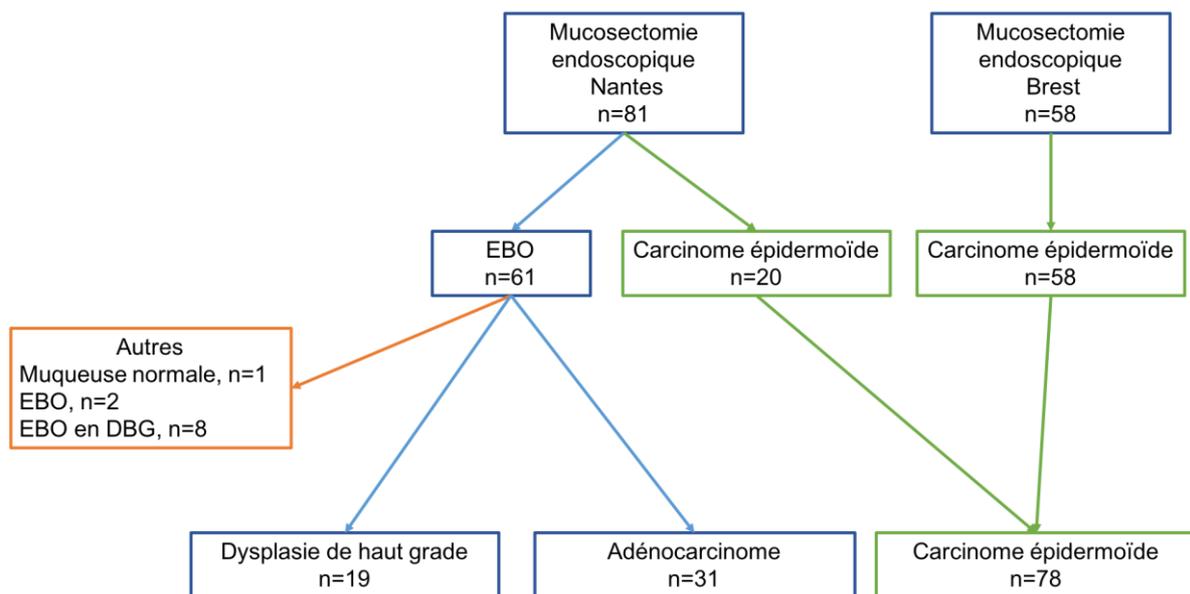


Figure 19. Organigramme des patients inclus dans l'étude.

Parmi les 61 patients traités par mucosectomie endoscopique au CHU de Nantes pour un endobranchyœsophage, 19 ont eu plusieurs séances de mucosectomie (2 à 6) soit 91 séances pratiquées, ayant permis 106 résections au total. Chez les 78 patients traités pour un carcinome épidermoïde, 86 résections ont été réalisées au total. Les caractéristiques démographiques des patients au diagnostic sont présentées dans le tableau I.

Caractéristiques	EBO			CE
	DHG	Adénocarcinome	Total	
Patients, n	19	31	61	78
Endoscopie				
Séances, n	37	42	91	84
Mucosectomies, n	42	48	106	86
Age, moy (extrêmes)	64 (48-84)	71 (50-85)	68 (42-85)	65 (47-82)
Sexe				
masculin, n (%)	15 (79)	27 (87)	53(87)	62 (80)
féminin, n (%)	4 (21)	4 (13)	8 (14)	16 (21)
Alcool, n(%)	2 (14)	1 (4)	3 (6)	32 (56)
Tabac, n (%)	4 (29)	4 (18)	12 (25)	26 (38)
Antécédent de cancer ORL, n (%)	2 (11)	0 (0)	2 (3)	20 (26)

Tableau I. Nombre de traitements endoscopiques effectués et caractéristiques démographiques des patients. CE, carcinome épidermoïde ; moy, moyenne.

4.1.2 Résultats selon la technique endoscopique

Sur les 192 résections effectuées, 123 (64%) l'ont été par la technique dite de « section sur ligature élastique », 64 (33%) par la technique « d'aspiration-section » et 5 (3%) en associant les deux techniques. Le nombre moyen de fragments de muqueuse était de $2,4 \pm 1,6$ par résection, $2,6 \pm 1,7$ dans le groupe « section sur ligature élastique » et $2,0 \pm 1,4$ dans le groupe « aspiration-section » ($p=0,01$). Soixante-dix résections (36%) ont été faites en un fragment unique ; 36 dans le groupe « section sur ligature élastique » et 34 dans le groupe « aspiration-section », soit respectivement 29% et 53% des résections de chaque groupe ($p=0,01$). La taille moyenne des fragments était de $12,4 \pm 4$ mm, $12,4 \pm 3,9$ dans le groupe « section sur ligature élastique » et $13,3 \pm 3,3$ dans le groupe « aspiration-section » ($p=0,43$).

4.1.3 Complications

Concernant les complications immédiates, 45 patients (32%) ont présenté un saignement nécessitant un geste d'hémostase endoscopique, soit par monothérapie (électrocoagulation, clip ou sclérose au sérum adrénaliné) chez 35 d'entre eux, soit par bi-thérapie (électrocoagulation et/ou clip et et/ou sclérose au sérum adrénaliné) chez 10 d'entre eux. Le traitement endoscopique a permis l'hémostase chez 100% des patients.

Deux perforations œsophagiennes (1,4%) ont été rapportées et ont pu être traitées par la mise en place de clips pour un des patients et par la pose d'une prothèse œsophagienne métallique couverte chez l'autre, durant la même procédure. L'évolution a été favorable.

Concernant les complications retardées, un patient (1,2%) a présenté une hémorragie au troisième jour après mucosectomie, sous forme d'hématémèse, dans un contexte d'hypertension portale et de reprise d'anticoagulation curative. Un traitement endoscopique hémostatique a été réalisé, et une transfusion de 3 concentrés globulaires ont été nécessaires. Une sténose œsophagienne est survenue à distance chez 12 patients (9%). Trois d'entre eux avaient également eu une radiofréquence œsophagienne, préalablement à la sténose. Toutes les sténoses ont pu être traitées efficacement par dilatation endoscopique (bougie, n=1 ; ballon hydrostatique, n=10) sauf une ayant nécessité une pose de prothèse œsophagienne pour récurrence après dilatation.

4.2 Traitement pour EBO au CHU de Nantes

4.2.1 Concordance des résultats histologiques

Une comparaison des résultats anatomopathologiques entre les biopsies initiales (ayant permis de retenir l'indication de résection endoscopique) et la pièce de résection endoscopique a été effectuée dans le sous-groupe des patients traités pour une lésion développée sur EBO. La concordance globale était de 67%.

Lorsqu'une DHG était diagnostiquée sur les biopsies initiales (n=30), un adénocarcinome (infiltrant \geq m2) a finalement été retrouvé chez 8 patients, et un EBO non dysplasique ou avec DBG chez 6. Chez les patients ayant une lésion en relief avec un EBO en DBG (n=10) sur les biopsies initiales, il a été retrouvé 3 adénocarcinomes et 2 DHG.

4.2.2 Mucosectomie œsophagienne pour dysplasie de haut grade

4.2.2.1 Caractéristiques des patients

Dix-neuf patients ont été traités par mucosectomie endoscopique pour un EBO compliqué de dysplasie de haut grade. Plusieurs séances (2 à 6) de mucosectomies ont été nécessaires chez 10 patients (52,6%) soit 37 séances pratiquées, ayant permis 42 résections au total. Les caractéristiques démographiques des patients sont présentées en tableau I.

4.2.2.2 Caractéristiques des tumeurs

Toutes les lésions étaient développées sur un EBO, dont les dimensions moyennes, d'après la classification de Prague étaient C $3,3 \pm 3,2$ et M $3,9 \pm 3,1$. Chez 17 patients (89,4%) au moins une lésion était identifiable au sein de l'EBO, dont la taille moyenne était de 11,6 mm (5 à 15 mm). La majorité des lésions étaient classées 0-II de la classification de Paris (0-IIa, n=5 (26,3%) ; 0-IIb, n=6 (31,6%) ; 0-IIc, n=3 (15,8%)). Trois lésions étaient classées Paris 0-Is (15,8%) et aucune Paris 0-III. Quatre lésions (21,1%) ont pu être retirées en un seul fragment, les autres étant réséquées en 2 à 8 fragments.

4.2.2.3 Résultats du traitement

Lors de l'analyse anatomopathologique, l'exérèse était en marge saine R0 chez 12 patients (63,2%), ayant ainsi permis une résection complète de la dysplasie de haut grade, en une seule séance de traitement. Un traitement complémentaire a été réalisé chez 10 patients (52,6%) ; cinq ont eu un traitement par mucosectomie, et quatre un traitement associant mucosectomie et radiofréquence, pour le traitement de l'EBO résiduel.

Les marges de résection étaient en zone lésionnelle ou indéterminables (R1/Rx) chez 7 patients (36,8%) : un patient (5,3%) avait une marge profonde en DHG, et a été perdu de vue avant qu'un traitement complémentaire puisse lui être proposé. Quatre patients (21,1%) avaient des marges latérales en DHG et 2 (10,6%) des marges indéterminables Rx, du fait d'artéfacts de coagulation. Un traitement complémentaire a été proposé à tous ces patients. Quatre patients ont été traités par radiofréquence et un patient par mucosectomie associée à une destruction par plasma argon (Figure 20).

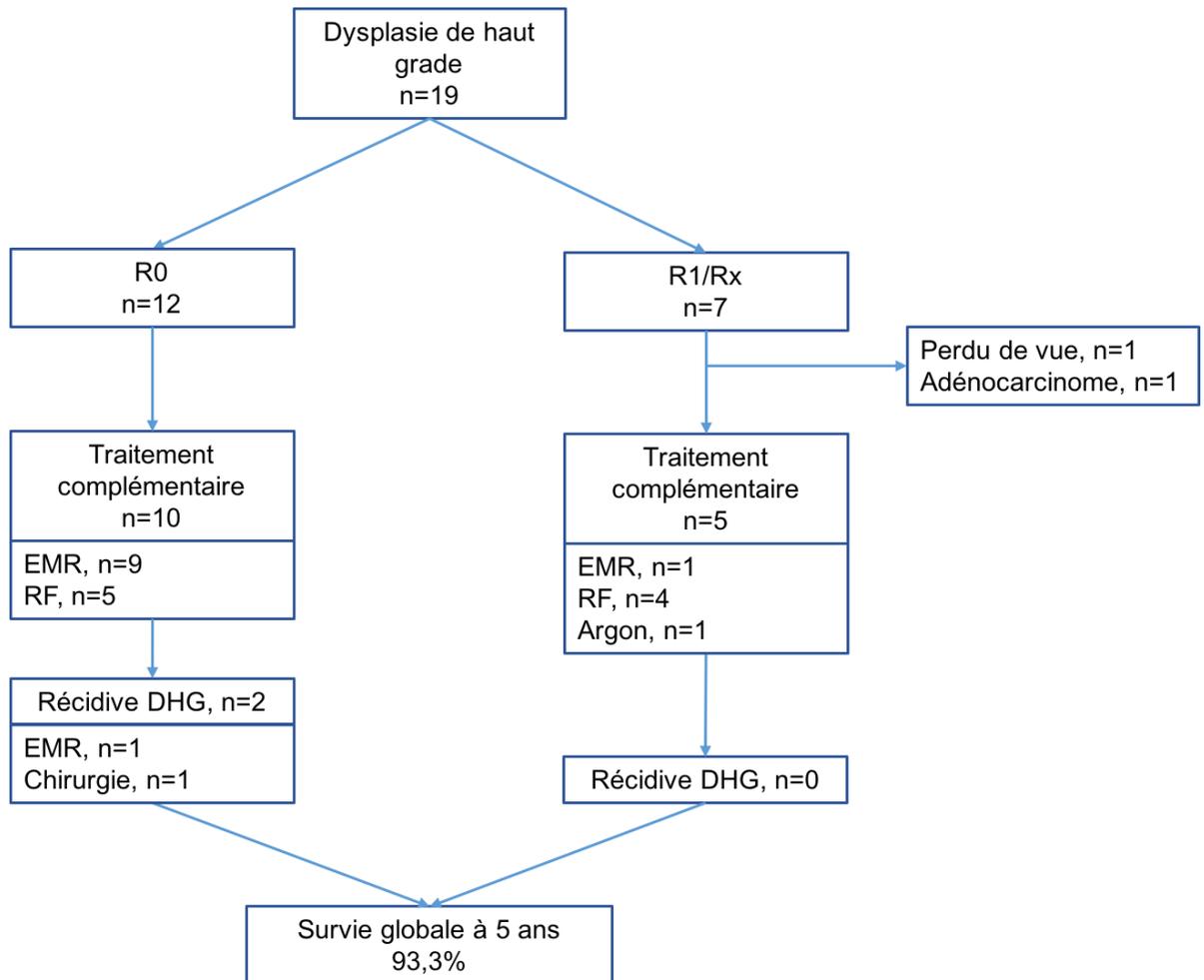


Figure 20. Organigramme des résultats des patients traités pour une dysplasie de haut grade. EMR, mucosectomie endoscopique ; RF, radiofréquence

4.2.2.4 Récurrence et analyse de la survie

Dans le groupe résection R0, la moyenne de suivi était de $29,5 \pm 15,5$ mois pour le suivi endoscopique et de $29,8 \pm 15,4$ pour le suivi clinique. Durant ce suivi, nous avons observé 2 récurrences de DHG, à 11 et 44 mois du traitement. Un patient a été de nouveau traité par mucosectomie, l'autre par chirurgie en raison d'un traitement antérieur par radiofréquence et d'un risque de ré-épithélialisation sur DHG (« Buried Barrett's »). L'analyse histologique ne retrouvait pas de résidu d'EBO ou de dysplasie, dans les deux cas. Aucun décès n'a été répertorié dans ce groupe.

Dans le groupe R1, le suivi endoscopique a été de $12,9 \pm 8,7$ mois et clinique de $13,0 \pm 8,5$ mois. Lors de la réalisation des traitements complémentaires, une lésion suspecte a été identifiée chez un patient et le traitement complémentaire non réalisé. Il s'agissait d'un

adénocarcinome, diagnostiqué 5 mois après la mucosectomie initiale et étant la cause du décès du patient, 12 mois après le traitement. Aucune récurrence et aucun autre décès n'a été répertorié dans ce groupe.

La survie globale dans le groupe DHG à 5 ans était de 93,3% (IC 95% : 61-99). Les résultats chez les patients traités pour une dysplasie de haut grade sont représentés en figure 20.

4.2.3 Mucosectomie œsophagienne pour adénocarcinome

4.2.3.1 Caractéristiques des patients

Trente et un patients ont été traités par mucosectomie endoscopique pour un adénocarcinome développé sur EBO. Plusieurs séances (2 à 4) de mucosectomies ont été nécessaires chez 8 patients (25,8%) et ainsi 42 séances ont été pratiquées, ayant permis 48 résections au total.

Les caractéristiques des patients sont présentées en tableau I.

4.2.3.2 Caractéristiques des tumeurs

Tous les patients avaient au moins une lésion individualisable au sein de leur EBO dont la taille moyenne était de $13,3 \pm 6,1$ mm. D'après la classification de Paris, ces lésions étaient classées 0-II en majorité (0-IIa=8 (25,8%), 0-IIb=6 (19,35%) et 0-IIc=6 (19,35%). Il y avait également 11 lésions classées 0-I (35,5%). Aucune lésion n'était classée Paris 0-III.

4.2.3.3 Résultats du traitement

Chez 6 patients (19,4%) l'analyse anatomopathologique classait la pièce de mucosectomie R0 au niveau des berges latérales et profondes. Il s'agissait de lésions réséquées en 1,5 fragments en moyenne (1 à 2), dont la taille moyenne était de $12,6 \pm 7,3$ mm, classées pT1a dans tous les cas (3 lésions classées m2 et 3 classées m3). Quatre patients ont ensuite reçus un traitement ablatif de l'EBO par radiofréquence.

Chez 25 patients (80,6%), l'analyse histologique a classé les pièces de mucosectomies R1 ou Rx. Les lésions étaient réséquées en 2,8 fragments (1 à 8) et

mesuraient $13,5 \pm 5,6$ mm en moyenne. L'adénocarcinome était classé pT1a chez 16 patients et pT1b chez 9.

Dans ce sous-groupe de patients, 15 patients ont eu une résection R1 en profondeur. Un traitement chirurgical a pu être réalisé chez 7 patients, les autres étant récusés pour la chirurgie. L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a retrouvé un patient avec de la DHG, 5 avec reliquat tumoral (un adénocarcinome classé pT1aN0, trois pT1b (dont un avec atteinte ganglionnaire) et un pT2 avec atteinte ganglionnaire), et un résultat anatomopathologique n'a pu être récupéré. Un traitement de radiochimiothérapie a été réalisé chez 2 patients, et deux autres ont eu une radiothérapie exclusive. Un patient a été traité par plasma argon, et finalement 3 patients n'ont été éligibles à aucun traitement complémentaire.

Dix patients avaient des marges profondes saines mais des marges latérales envahies ou indéterminables. Un patient avait une limite de résection en zone tumorale d'adénocarcinome et a été opéré (DHG sur la pièce opératoire). Chez les 3 patients ayant des marges indéterminables, un a été traité par mucoséctomie (EBO non dysplasique sur les pièces de mucoséctomie), un autre par radiofréquence et le troisième n'a pas reçu de traitement complémentaire. Chez les 6 patients avec marge latérale en DHG, 3 patients ont eu de la radiofréquence, 1 une mucoséctomie et 1 mucoséctomie et radiofréquence. Un patient n'a pas eu de traitement complémentaire alors qu'une chirurgie a été proposée en RCP, mais n'a pas été réalisée.

Ces résultats sont présentés en figure 21.

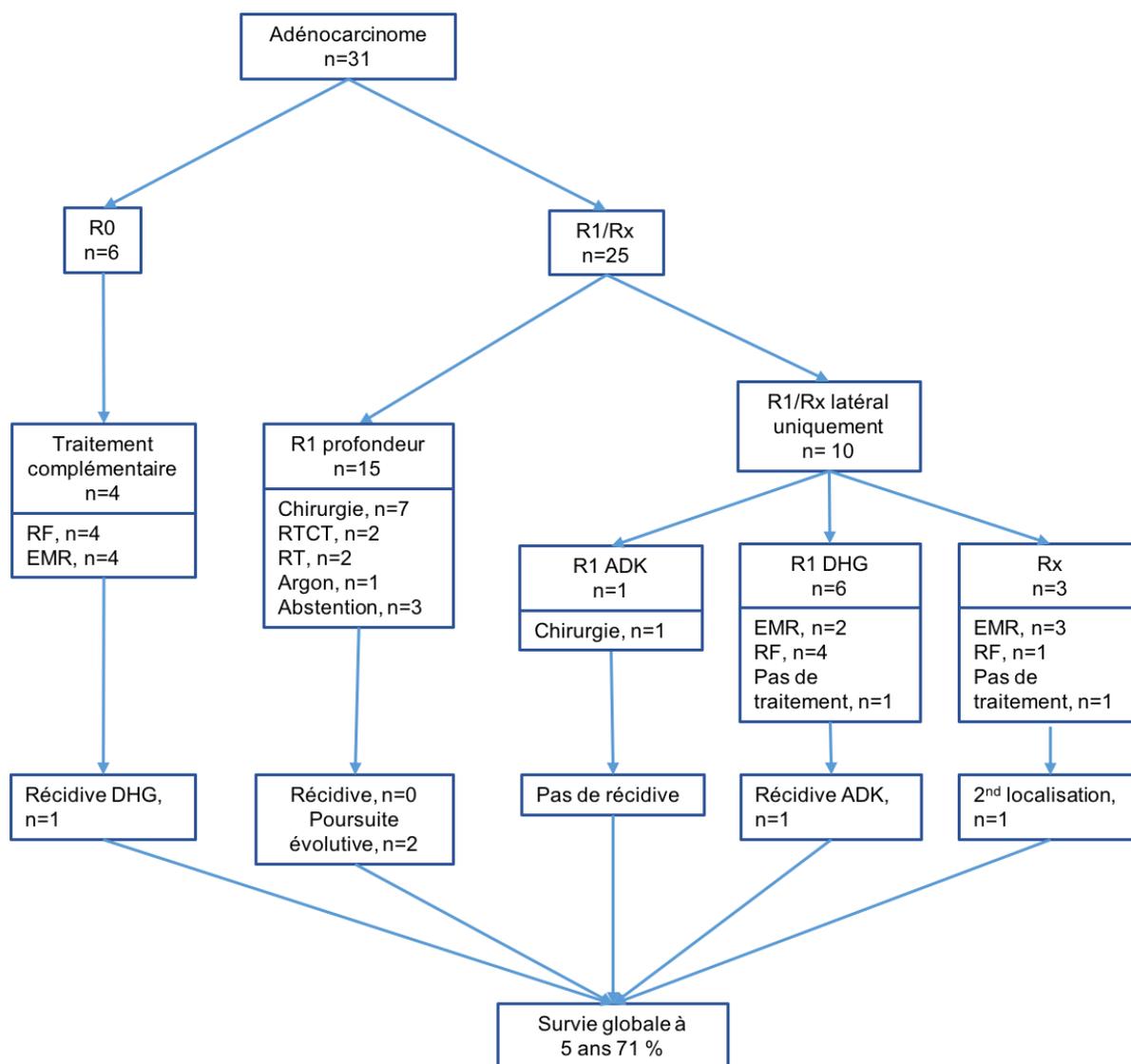


Figure 21. Organigramme des résultats des patients traités pour un adénocarcinome. RF, radiofréquence ; EMR, mucosectomie endoscopique ; RTCT, radiochimiothérapie ; RT, radiothérapie ; ADK, adénocarcinome.

4.2.3.4 Récidives et cancers métachrones

La durée moyenne de suivi a été de 21,7 mois (0 à 60) pour le suivi endoscopique et 28,7 (2 à 72) pour le suivi clinique.

Durant ce suivi, dans le sous-groupe de patients avec résection en marge saine R0, un patient qui n'avait pas reçu de traitement complémentaire, a présenté une récurrence à type de DHG à 17 mois du traitement et a été opéré (DHG sur la pièce opératoire). Aucun décès n'a été observé dans ce sous-groupe.

Dans le sous-groupe de patients avec envahissement en profondeur, deux patients ont été traités par radiochimiothérapie concomitante, ce qui n'a pas permis d'obtenir de rémission. Les patients sont décédés de leur néoplasie œsophagienne, 22 et 24 mois après la résection initiale. Parmi les 7 patients opérés, 1 (14%) est décédé d'une complication post opératoire (ischémie mésentérique au sixième jour post opératoire).

Dans le sous-groupe de patients avec résection en marges pathologiques latérales, le patient avec des marges R1 pour de la DHG n'ayant pas eu de traitement complémentaire a présenté une récurrence d'adénocarcinome, sur le site du premier traitement, 15 mois après la prise en charge initiale et a pu être traité à nouveau par mucosectomie (lésion pT1a). Le patient avec une marge Rx et qui n'avait pas eu de traitement complémentaire a présenté une deuxième localisation d'adénocarcinome de l'œsophage, à distance du site de résection initiale, 33 mois après la prise en charge. Une nouvelle mucosectomie a été réalisée retrouvant un adénocarcinome de résection incomplète en profondeur et le patient a finalement été opéré par œsophagectomie, retrouvant une lésion classée pT1aN0.

4.2.3.5 Analyse de la survie

Pendant le suivi, nous avons observé six décès, dont seulement 3 en rapport avec la néoplasie œsophagienne. A la fin du suivi, 19,4% des patients étaient décédés.

La survie globale à un an était de 96,6 % (IC 95% : 77-99), à 2 ans de 78,5% (IC 95% : 55-90) et à 5 ans de 71,36% (IC 95% : 45-86).

La survie spécifique à un an était de 96,6 % (IC 95% : 77-99), à 2 et 5 ans de 85,4% (IC 95% : 60-95). Ces données sont représentées en figure 22. La médiane de survie des patients décédés des suites de l'évolution de leur cancer de l'œsophage était de 22 mois.

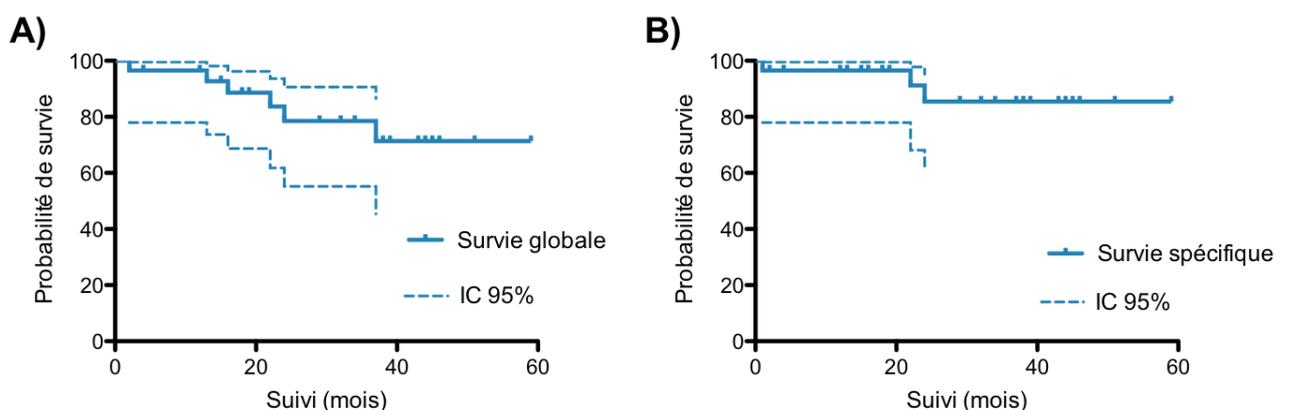


Figure 22. Survie A) globale et B) spécifique des patients traités pour un adénocarcinome de l'œsophage.

4.2.3.6 Analyse des facteurs prédictifs de résection complète

Six patients ont eu une résection complète R0 de leur adénocarcinome. Les facteurs susceptibles d'influencer le caractère complet de la résection sont présentés dans le tableau II.

Il n'y avait pas de lien significatif avec le taux de résection complète R0 quel que soit la variable testée ici.

Variable	Etat	nombre	nombre R0	p
Total		31	6	
EBO	court (<3cm)	16	1	0,07
	long (>3cm)	14	5	
Nombre de lésions	1	23	6	0,55
	>1	5	0	
Taille des lésions (mm)	<15	11	3	0,62
	>=15	11	2	
Classification de Paris	0-I	11	1	0,38
	0-II	20	5	
Technique	aspiration-section	5	1	1
	ligature élastique	25	5	
Fragment	1	11	3	0,64
	>1	19	3	
Taille des fragments (moyenne)	<15	17	3	1
	>=15	13	2	
pTNM	pT1a	22	6	0,14
	pT1b	9	0	

Tableau II. Facteurs associés au taux de résection complète R0 d'une lésion. Analyse univariée.

4.3 Traitement pour carcinome épidermoïde à Nantes et Brest

4.3.1 Caractéristiques des patients et des tumeurs

Soixante-dix-huit patients consécutifs traités dans les hôpitaux universitaires de Brest et Nantes par mucoséctomie œsophagienne pour carcinome épidermoïde ont été inclus. Tous les patients inclus dans notre série avaient précédemment 1) eu un scanner thoracique et / ou une échoendoscopie œsophagienne ne montrant aucune infiltration profonde ou métastatique et 2) des biopsies confirmant la présence de dysplasie ou d'un cancer. En revanche, les patients avec une pièce de résection endoscopique ne montrant

aucun signe histologique de carcinome épidermoïde, ou la présence d'infiltration profonde / métastatique sur le scanner ou l'échoendoscopie ont été exclus de l'étude.

Les caractéristiques des patients et des lésions sont résumées dans le Tableau III.

Caractéristique	n (%)
Age [moyenne (extrêmes)]	65 (47-88)
Sexe	
Masculin	62 (79)
Féminin	16 (21)
Consommation active	
Tabac	26 (38)
Alcool	32 (56)
Antécédent de tumeur ORL	20 (26)
Délai avec l'antécédent ORL en années (moyenne [extrêmes])	4 [0-19]
Localisation par rapport aux arcades dentaires (cm)	
15-24	17 (22)
25-32	41 (53)
33-45	19 (25)
Taille estimée en endoscopie (mm)	
0-10	19 (26)
11-20	45 (62)
>20	9 (12)
Classification de Paris	
0-Ia	8 (10)
0-IIa	25 (32)
0-IIb	26 (33)
0-IIc	7 (9)
Non précisée	11 (16)

Tableau III. Caractéristiques démographiques des patients et endoscopiques des lésions.

4.3.2 Résultats du traitement

Cinquante-six procédures ont été réalisées avec la technique de « l'aspiration-section » (72%), et 22 avec le système de « section sur ligature élastique » (28%). Les résections ont été réalisées en bloc pour 35 patients (45%). Le nombre moyen de fragments était de 2,2 (de 1 à 7). Les lésions muqueuses ($\leq m3$) représentaient près des deux tiers des tumeurs (n=51, 65%). Selon le risque d'extension ganglionnaire, la distribution des tumeurs était la suivante : 35 lésions m1 ou m2 (45%), 32 m3 ou Sm1 (41%), et 8 Sm2 ou Sm3 (10%). Les marges profondes étaient saines chez 71 % des

patients (n=55), les marges latérales chez 41% (n=33) et les marges à la fois profondes et latérales chez 38 % (n=30). Les traitements complémentaires réalisés sont représentés en figure 23.

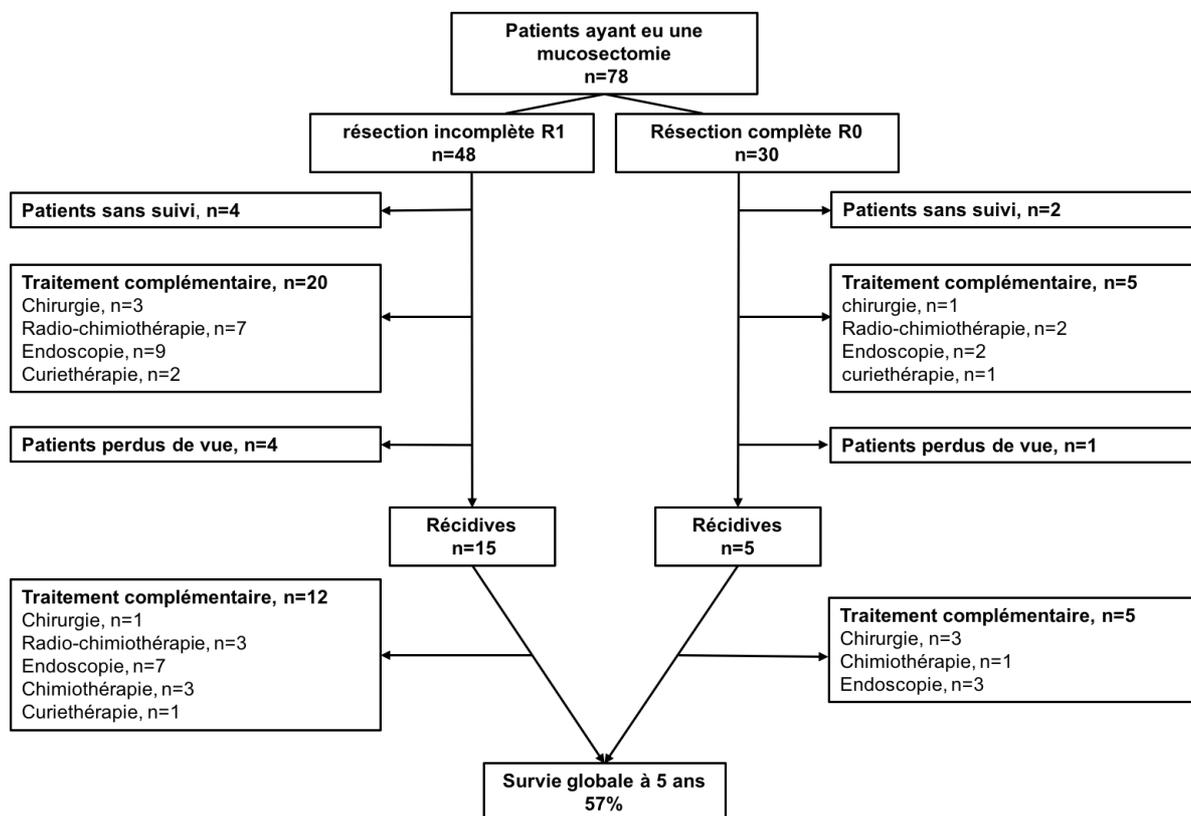


Figure 23. Organigramme des résultats des patients traités pour un carcinome épidermoïde.

4.3.3 Analyse de la récurrence

Vingt récurrences (26%) ont été diagnostiquées avec un délai moyen de 19 mois (2 à 39). Dix-sept (89%) récurrences étaient locales sur le site de résection initiale et 3 étaient locorégionales (deux ganglionnaires et une fistule oeso-médiastinale).

À 1 an, le taux de survie sans récurrence était de 89% (IC 95%: [78%-94%]), alors qu'il était de 65% à 3 ans (IC 95%, [50%-77%]), et 59% (IC 95%: [42%-72%]) à 5 ans, comme le montre la figure 24. En analyse multivariée, le risque de récurrence est augmenté chez les patients avec un antécédent de néoplasie ORL avec un hazard ratio (HR) = 6,92 (IC 95%: [1,35-35,32], p = 0,020). Une tumeur peu différenciée était également prédictif de récurrence avec un HR à 24,88 (IC 95%: [1,86-332,09], p = 0,015). En revanche, la localisation de la tumeur dans le tiers inférieur de l'œsophage était protecteur de récurrence avec un HR =

0,049 (IC 95%: [0,004-0,577], $p = 0,016$), tout comme la réalisation d'un traitement complémentaire avec un HR = 0,12 (IC 95%: [0,02-1,00], $p = 0,05$) ou l'âge > 60 ans au moment du diagnostic avec un HR = 0,29 (IC 95%: [0,08-0,98], $p = 0,046$). Le sexe, le tabagisme ou la consommation d'alcool, la profondeur de l'infiltration ainsi que les marges de résection n'ont pas influencé le taux de récurrence.

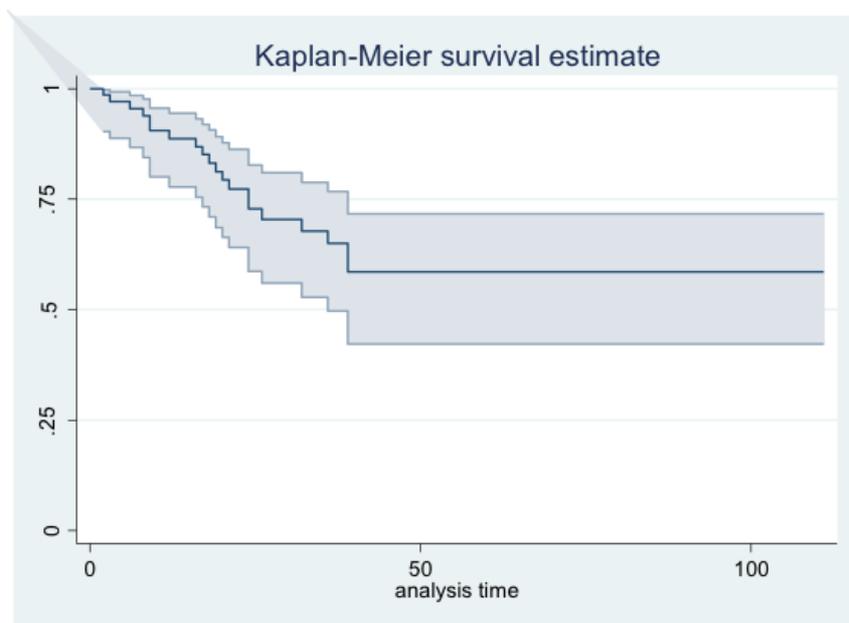


Figure 24. Survie sans récurrence des patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'œsophage.

4.3.4 Analyse de la survie

Le suivi médian était de 30 mois (1 à 111 mois) durant lequel nous avons observé 25 décès, à un délai médian de 34 mois (1 à 84 mois). Pour six patients (8%) nous n'avons eu aucun suivi. Seuls 6 patients (8%) sont décédés de leur cancer de l'œsophage : 2 avec une résection incomplète initiale et 4 après récurrence. Les autres décès sont liés à des comorbidités ($n=11$), des causes autres ou inconnues ($n=8$).

À un an, le taux de survie globale était de 89% (IC 95% : [78%-94%]), alors qu'il était de 75% (IC 95% : [62%-84%]) à 3 ans et de 57 % (IC 95% : [40%-70%]) à 5 ans (figure 25). La survie globale était significativement plus faible dans le sous-groupe de patients avec une infiltration tumorale atteignant en profondeur, au moins la musculaire muqueuse ($\geq m3$ selon la classification japonaise), avec un HR = 2,98 (IC 95%: [1,14-7,83], $p = 0,027$). Bien que la localisation de la tumeur dans le tiers inférieur de l'œsophage soit un facteur protecteur de récurrence, il aggravait la survie à 5 ans avec un HR = 3,37 (IC 95%: [1,44-

7,89], $p=0,005$). L'âge, la différenciation de la tumeur, les antécédents ORL ou la réalisation d'un traitement complémentaire n'affectaient pas la survie globale.

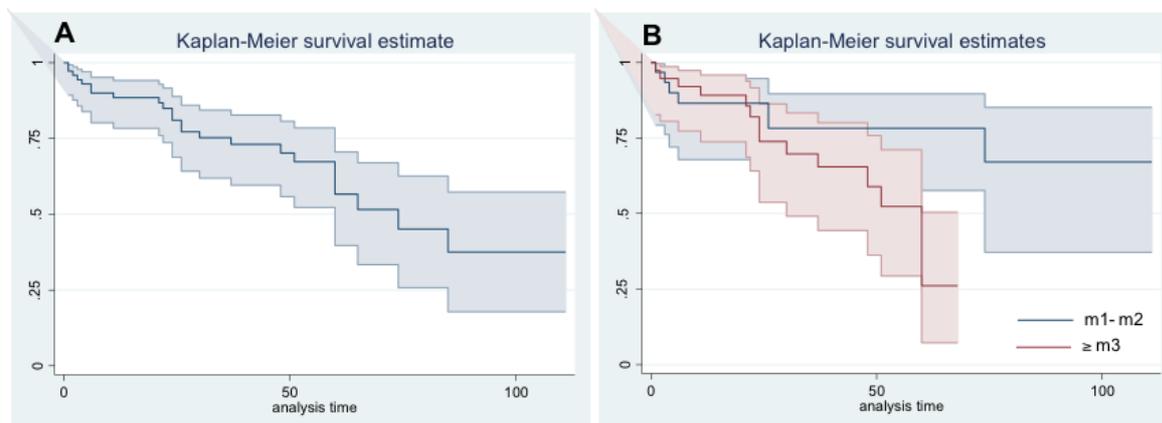


Figure 25. A) Survie globale et B) survie globale selon la profondeur d'infiltration ($p=0,027$) des patients traités pour un carcinome épidermoïde de l'œsophage.

4.4 Cas particulier des résections monofragmentaires complètes R0

Sur l'ensemble des patients traités pour des lésions de DHG, d'adénocarcinome ou de carcinome épidermoïde, 57 résections (31%) ont été effectuées en un seul fragment. Parmi elles, 30 (53%) étaient en marges saines R0 en profondeur et en latéralité de la lésion.

Les facteurs susceptibles d'influencer le caractère complet R0 lors d'une résection monofragmentaire sont représentés dans le tableau IV. Seule la taille ≤ 10 mm de la lésion initiale était prédictive d'une résection complète R0.

Variable	Etat	nombre	nombre R0	p
Total		57	30	
Nombre de lésions	1	47	26	0,68
	>1	6	4	
Taille des lésions (mm)	≤10	27	18	0,04
	>10	23	8	
Classification de Paris	0-I	33	17	0,78
	0-II	23	13	
Technique	aspiration-section	33	17	0,79
	ligature élastique	23	13	
Taille du fragment (mm)	<15	14	4	0,39
	≥15	8	4	
pTNM	pT1a	34	21	0,06
	pT1b	14	4	

Tableau IV. Facteurs associés au caractère complet R0 des résections monofragmentaires. Analyse univariée.

5 DISCUSSION

Notre étude a permis de dresser un bilan des résultats du traitement par mucosectomie endoscopique aux CHU de Nantes et Brest, en termes d'efficacité et de complications, selon l'histologie, pour le traitement des cancers superficiels de l'œsophage. Par ailleurs, l'ensemble des données relatives au sous-groupe des patients traités pour un carcinome épidermoïde font l'objet d'un article rédigé en vue d'une publication scientifique (Annexe I).

Parmi les complications du traitement, lors de la résection endoscopique 32% des patients ont présenté un saignement ayant nécessité un geste d'hémostase. Aucun de ces saignements n'a eu de répercussion clinique puisque tous ont été traités efficacement lors de la même procédure endoscopique sans recours à la transfusion. Les taux de saignement immédiat, lorsqu'ils sont rapportés dans les études sont inférieurs, allant de 3 à 12%, mais leur définition reste très variable (88,93,94,98). Dans plusieurs de ces études, l'utilisation d'une faible concentration d'adrénaline dans la solution d'injection sous muqueuse est systématique, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Ceci pourrait expliquer cette différence, et cette pratique, sans incidence sur la qualité de résection et sans risque majeur, devrait probablement être recommandée. En revanche, une hémorragie retardée (1,2%) a été rapportée à 72h du traitement ce qui est concordant avec les taux de 0 à 2% rapportés dans les autres séries (88,93,94). Cet événement est survenu chez un patient particulièrement à risque (contexte d'hypertension portale et de traitement anti coagulant curatif) ce qui pose question quant aux contre-indications du traitement par résection endoscopique, qui ne sont pas bien codifiées. Les dernières recommandations européennes sur la gestion des troubles de l'hémostase et des traitements antiagrégants plaquettaires lors de mucosectomies coliques sont, dans la pratique, et par extension, appliquées aussi aux résections endoscopiques œsophagiennes (104).

Deux perforations œsophagiennes (1,4%) ont été rapportées pour des carcinomes épidermoïdes de 15 et 20 mm retirés respectivement par résection monobloc et multi fragmentaire, et aucune chez les patients traités pour un EBO. La résection d'adénocarcinome semble moins à risque de perforation, car, en raison de l'inflammation locale en cas d'EBO, la musculature serait plus épaisse (89). L'évolution, après traitement endoscopique adéquat, a été favorable pour les deux patients sans avoir recours à d'autres traitements. Plusieurs séries ont rapporté des taux de perforations plus élevés allant jusqu'à 7% (105,106) que ce soit pour des résections de carcinomes épidermoïdes ou de lésions sur EBO. Des sténoses œsophagiennes se sont développées chez 9% des

patients ce qui est concordant avec les résultats publiés allant de 2% à 20% dans différentes études (88,94,107). Concernant les sténoses développées sur EBO un traitement complémentaire par radiofréquence avait systématiquement été réalisé, et a donc très clairement favorisé l'apparition de cette sténose (108). Toutes les sténoses développées après traitement d'un carcinome épidermoïde sont secondaires à des mucosectomies multifragmentaires (2-7 fragments), ce qui constitue un facteur de risque de sténose (109). Il est d'ailleurs maintenant recommandé dans la mesure du possible de ne pas réaliser de résection circonférentielle au cours d'une même séance mais plutôt de l'effectuer en deux sessions distinctes. Afin de prévenir l'apparition de sténoses après résection endoscopique, différentes thérapeutiques sont disponibles. L'utilisation de corticoïdes (par voie systémique ou injection locale) semble diminuer le risque de sténose, tout comme la mise en place temporaire d'une endoprothèse œsophagienne et plus récemment à titre expérimental la greffe locale de cellules souches autologues. Cependant, dans toutes ces études, le niveau de preuve est faible, et l'efficacité modeste (110). Ainsi, des techniques de prévention des sténoses œsophagiennes semblent encore à développer et à évaluer.

Les complications du traitement par mucosectomie endoscopique dans cette étude sont similaires aux taux décrits dans la littérature, et reflètent la sûreté de cette approche tant à court qu'à long terme. L'opérateur doit être capable de maîtriser les techniques endoscopiques nécessaires à leur prise en charge immédiate (hémostase, pose de prothèse œsophagienne,...).

Dans cette étude, nous avons rapporté une survie globale à 5 ans de 71,36% (IC 95% : 45-86%) pour les patients avec un adénocarcinome de l'œsophage traités par résection endoscopique. Les survies à long terme rapportées dans plusieurs séries sont supérieures avec une survie globale à 5 ans allant de 78% dans la série de Qumseya *et al.* (111), à 84% et 92% dans les séries rapportées respectivement par Manner *et al.* (94), et Pech *et al.*(93). Dans ces deux dernières, seuls les patients avec résection endoscopique complète de l'adénocarcinome étaient pris en compte dans l'analyse de survie, alors qu'ils ne représentaient que 48 % dans notre étude. De plus, la moyenne d'âge des patients dans notre étude est de 71 ans dans le groupe adénocarcinome contre 62 à 65,5 ans dans ces études. Ainsi nos patients étaient moins à même de recevoir un traitement chirurgical complémentaire, et d'ailleurs seulement 50% des patients avec une indication théorique ont été éligibles à une œsophagectomie.

Nous avons obtenu une résection complète de l'adénocarcinome chez 48% des patients. Ce chiffre apparaît légèrement en deçà des données publiées dans les séries où toutes les résections endoscopiques ont été prises en compte (complètes et incomplètes),

soit 52 % dans la série de Qumseya *et al.* et 59% dans la série de Ell *et al.* (112). Nous n'avons pas mis en évidence de facteur prédictif de résection complète des adénocarcinomes dans notre étude. La petite taille de l'effectif est probablement un facteur limitant. De plus il est bien souvent difficile pour l'anatomopathologiste de statuer sur le caractère complet de la résection lors d'une exérèse multifragmentaire. On remarque cependant qu'aucune résection n'a été complète pour des lésions classées pT1b. Définir avec précision la profondeur d'infiltration tumorale lors du bilan d'extension semble donc crucial pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une résection endoscopique complète de l'adénocarcinome. Ce point souffre à l'heure actuelle, et ce malgré les évolutions technologiques, de l'absence d'outil diagnostique précis et fiable pour l'évaluation de la profondeur d'invasion des lésions superficielles (113).

Les patients dont l'exérèse de l'adénocarcinome était incomplète en profondeur forment un sous-groupe intéressant. Parmi eux (n=15), seuls 7 ont été éligibles à un traitement chirurgical dont 5 (71%) avaient un reliquat tumoral sur la pièce opératoire, 4 avec au moins un envahissement de la sous-muqueuse et 2 avec une atteinte ganglionnaire. Cela met en évidence la qualité de l'analyse de la pièce de résection de nos anatomopathologistes puisqu'en comparaison, dans l'étude de Qumseya *et al.*, 62% des patients ayant été opérés pour une résection endoscopique incomplète n'avaient pas de résidu tumoral sur la pièce opératoire (111). Ceci illustre que la conduite d'une stratégie thérapeutique potentiellement lourde pour de tels patients doit nécessairement s'appuyer sur des anatomopathologistes experts.

La survie globale à 5 ans dans le groupe dysplasie de haut grade était identique à la survie spécifique, à 93,3% (IC 95% : 61-99). Ceci incite à une prise en charge agressive de l'EBO car le pronostic de ces patients est directement lié à leur pathologie œsophagienne, contrairement à ce que l'on peut observer en cas de carcinome épidermoïde.

Dans le groupe de patients avec une dysplasie de haut grade en résection incomplète R1, un traitement complémentaire a été proposé à tous les patients, ce qui apparaît licite dans ce sous-groupe de patients à risque élevé d'évolution vers l'adénocarcinome (55). Dans ces conditions, aucune récurrence n'a été observée. En revanche un adénocarcinome a été découvert lors de l'endoscopie prévue pour la réalisation du traitement complémentaire, 5 mois après le traitement initial. Une résection endoscopique n'a pas été possible en raison d'une suspicion d'invasion profonde et aucun traitement complémentaire n'a pu être proposé au vu de l'état général du patient. Très probablement que l'intervalle libre trop long entre les 2 traitements endoscopiques chez ce patient est responsable de cette évolution défavorable. A ce titre, dans l'étude européenne récemment publiée par Phoa *et al.* (114),

le délai retenu pour la réalisation de la première séance de radiofréquence après résection endoscopique était de 6 semaines.

Le taux de récurrence locale ou à distance est un élément important à prendre en compte lors du choix initial du type de traitement chez un patient avec un EBO dégénéré. Plusieurs séries ont estimé ce taux entre 11% et 22% après résection endoscopique, avec des durées moyennes de suivi comprises entre 10 et 53 mois (93,112,115). L'analyse des récurrences dans notre étude est limitée par les faibles effectifs. En effet seulement 2 récurrences de DHG (16,7%), une (3,2%) d'adénocarcinome et un adénocarcinome métachrone (3,2%) ont été observés durant un suivi moyen de 27 mois. Il n'avait pas été réalisé de traitement complémentaire pour éradiquer l'EBO résiduel chez les deux patients ayant à nouveau développé un adénocarcinome. En cas de résection complète de la DHG, un traitement endoscopique complémentaire avait été proposé chez 83% des patients, et nous avons observé 2 récurrences de DHG, dont une chez un patient n'ayant pas reçu de traitement complémentaire.

Ces résultats sont concordants avec de récentes données qui confirment l'intérêt d'une destruction (plutôt que d'une surveillance) de l'EBO résiduel après résection endoscopique de DHG ou d'adénocarcinome, et ce afin de diminuer le risque de récurrence et de lésion métachrone (114,116). De ce fait, la présence de DHG au niveau des berges latérales de résection d'un adénocarcinome ne conditionne pas la suite de la prise en charge. Il n'existe actuellement pas de recommandation ni sur la fréquence ni sur la durée du suivi endoscopique chez ces patients dont l'intégralité de l'EBO a été éradiqué. Pourtant, il existe un risque que des zones de muqueuse métaplasique résiduelle persistent et soient recouvertes de muqueuse malpighienne néoformée (« Buried Barrett's »). L'histoire naturelle de ces lésions est mal connue, mais un des risques est que cette muqueuse reste indétectable jusqu'à une éventuelle progression vers le cancer. Même si l'incidence du « Buried Barrett's » semble faible, elle incite à une poursuite de la surveillance endoscopique après éradication de l'EBO, par exemple à 6 mois du traitement puis annuellement, telle que réalisée dans l'étude de Phoa *et al.* (114,117).

Nous avons réalisé une analyse comparative des résultats histologiques obtenus sur les biopsies initiales et sur la pièce de résection endoscopique qui montrent une concordance dans 67 % des cas. Chez 8 patients diagnostiqués initialement avec de la DHG, un adénocarcinome infiltrant au minimum la *lamina propria* a été retrouvé, confirmant ainsi qu'en cas de diagnostic de DHG, toute lésion macroscopiquement visible doit bénéficier d'une résection endoscopique (42) et ce afin d'obtenir un diagnostic histologique précis (83).

En revanche, le fait qu'une dysplasie de haut grade initialement diagnostiquée n'ait pas été retrouvée après résection endoscopique chez 6 patients nous rappelle l'intérêt d'une relecture des biopsies initiales par un anatomopathologiste expert en pathologies digestives (118). L'analyse des pièces de résections endoscopiques est délicate pour l'anatomopathologiste, au vu de leur petite taille, des artéfacts de coagulation et du caractère parfois plurifragmentaire. Ainsi, la collaboration entre l'endoscopiste et l'anatomopathologiste est essentielle afin d'avoir tous les éléments nécessaires à la décision quant à un éventuel traitement complémentaire. A titre d'exemple, la préparation des pièces en salle d'endoscopie est un temps pré-histologique important (orientation, épinglage...).

Dans le sous-groupe des patients traités pour un carcinome épidermoïde, la survie globale à 5 ans était de 57% (IC 95% : 40%-70%), contre 80 à 91% rapportés dans la littérature (97,109,119). Cette différence doit être considérée avec prudence car nous avons inclus des patients avec des lésions allant de m1 à Sm3, quand uniquement des lésions muqueuses étaient prises en compte dans les études citées. En outre, la profondeur de l'infiltration (\geq m3) était un facteur prédictif de mortalité dans notre étude. D'autres études ont déjà décrit une relation entre la profondeur de l'invasion et la survie globale. En effet, la profondeur d'invasion est corrélée avec le risque d'envahissement ganglionnaire, qui à son tour affecte la survie globale (120). En revanche, la mortalité spécifique du cancer de l'œsophage dans notre étude était de 8% seulement. Six patients (8%) n'ont eu aucun suivi dans notre étude et 5 (6%) ont été perdus de vue pendant les cinq premières années après le traitement. Ainsi, cinq ans après le traitement, 14% des patients ont été perdus de vue, 28% étaient décédés et 57% toujours dans un programme de surveillance.

Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 59%, également inférieur aux données de la littérature allant de 74% à 85% pour des lésions muqueuses uniquement (105,109,115,119). Le délai médian de récurrence dans notre population était de 19 mois ce qui, à nouveau, souligne l'importance d'une surveillance endoscopique rapprochée, afin de détecter précocement les récurrences et d'envisager un nouveau traitement curatif.

Si notre population est difficilement comparable aux principales séries de la littérature en raison de la profondeur d'invasion des lésions, l'âge médian de 65 ans, le taux important de consommation de tabac et / ou d'alcool et la forte prédominance masculine sont concordants avec les principaux facteurs de risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage, et similaires aux études précédemment citées. Cinq facteurs prédictifs du risque de récurrence ont été identifiés dans l'analyse multivariée. Un antécédent de cancer ORL ou une tumeur peu différenciée étaient significativement associés à un taux de

récidive plus élevé. Ces facteurs ne sont pas surprenants car déjà bien établis. En revanche, la réalisation d'un traitement complémentaire, un âge > à 60 ans au diagnostic ou une tumeur localisée dans le tiers inférieur de l'œsophage étaient significativement associés à une diminution du risque de récurrence. Ce dernier résultat est d'importance car il n'a pas été décrit jusqu'à présent et semble vraiment original. En effet, alors qu'il est logique que les traitements complémentaires, tels que chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, ou encore par endoscopie améliorent les résultats en terme de récurrence, aucune étude antérieure n'a suggéré que la localisation de la tumeur puisse jouer un rôle. Nous ne disposons pas d'explication physiopathologique claire, et ce résultat aurait besoin d'être confirmé par d'autres études, car il pourrait également être lié à un manque de puissance de notre étude.

Pour les 20 patients avec un antécédent de néoplasie ORL, 15 tumeurs ont été diagnostiquées dans le cadre du dépistage individuel. Ainsi, 5 patients (25%) ont été diagnostiqués en dehors d'un programme de dépistage, malgré les recommandations de la Société Française d'ORL, et une étude prospective française qui a démontré l'intérêt du dépistage systématique du cancer de l'œsophage chez les patients ayant des antécédents de néoplasie ORL (121). Ce dépistage semble donc insuffisamment organisé et probablement centre-dépendant.

Dans notre étude, la comparaison entre les deux techniques de mucoséctomie endoscopique montre un taux de résections monofragmentaires supérieur et un nombre moyen de fragments moins important avec la technique de « l'aspiration section ». Plusieurs études ont récemment comparé ces techniques : le diamètre des pièces de résection était plus important avec la technique de « l'aspiration section », ce qui pourrait expliquer nos résultats (106). La technique de « section sur ligature élastique », plus rapide et moins onéreuse (89), semble plus adaptée pour de vastes lésions dont l'exérèse monofragmentaire est peu probable, alors que « l'aspiration section » pourrait être la technique de choix pour des lésions de petite taille retirées en un seul fragment. Cependant, dans notre étude, « l'aspiration section » a représenté 64% des résections, majoritairement des carcinomes épidermoïdes à Brest et la « section sur ligature élastique » a représenté 33% des résections, majoritairement sur EBO, à Nantes. Ainsi l'analyse des résultats et les conclusions sur les comparaisons de ces deux techniques dans notre étude sont à prendre avec précaution.

Notre étude décrit les résultats du traitement par mucoséctomie œsophagienne depuis sa mise en place aux CHU de Nantes et Brest. Sept endoscopistes ont réalisé les procédures, et le taux de complication n'est pas supérieur aux grandes séries décrites.

Pourtant, la courbe d'apprentissage des techniques de résection endoscopique œsophagienne est longue, nécessitant plus de 20 résections par opérateur pour éviter un sur-risque de complications (122). Cette discordance peut être expliquée par le fait qu'une injection sous muqueuse était systématiquement réalisée avant résection, ce qui n'est pas le cas dans toutes les études, notamment avec le système de « section sur ligature élastique ».

Le caractère multifragmentaire d'une résection est considéré comme un des principaux facteurs de risque de récurrence, que ce soit pour les adénocarcinomes ou les carcinomes épidermoïdes (109,123). De plus, la résection en bloc facilite l'analyse des paramètres histologiques tels que la profondeur maximale d'invasion et les marges de résection latérales. Le traitement par dissection sous-muqueuse œsophagienne permet un taux plus élevé de résection monobloc, quel que soit la taille de la lésion, au prix d'un taux plus important de complication, parfois graves (92). Le seul facteur identifié dans notre étude comme associé à un taux de résection monofragmentaire en marges saines était la taille initiale de la lésion ≤ 10 mm ($p=0,04$). Ainsi, faut-il considérer que dans l'avenir le traitement par mucoséctomie ne devra être envisagé que de manière monofragmentaire pour de petites lésions tandis que la dissection sous-muqueuse deviendra le gold-standard pour une exérèse monobloc des lésions plus vastes ?

Dans le cas des adénocarcinomes, si théoriquement cette attitude paraît évidente, il faut rappeler en pratique que les importantes séries de mucoséctomies montrent un taux très élevé de survie sans récurrence (même avec des résections multifragmentaires) avec un taux de perforation presque négligeable entre des mains expertes (93,114), et un retraitement endoscopique des récurrences dans la grande majorité des cas. Dans ce contexte l'apport de la dissection sous muqueuse n'est pas clair, le bénéfice carcinologique des résections monobloc semblant contrebalancé par le taux de complications plus élevé, un temps de procédure nettement supérieur, et la diffusion limitée de la technique à l'heure actuelle. Très récemment, la première étude randomisée comparant mucoséctomie et dissection sous muqueuse œsophagienne n'a pas montré de différence sur le taux de rémission complète ou de récurrence entre les deux techniques, mais une durée de suivi plus importante semble nécessaire pour confirmer ces résultats (124).

Dans le cas des carcinomes épidermoïdes, le bénéfice d'une résection monofragmentaire apparaît plus net. Ainsi les dernières recommandations de la société européenne d'endoscopie digestive (« European Society of Gastrointestinal Endoscopy ») sont d'envisager en premier lieu la réalisation d'une dissection sous muqueuse, la mucoséctomie monofragmentaire restant l'alternative endoscopique en cas de lésion <10 mm (125).

Enfin, lorsque l'on s'intéresse aux patients traités pour un adénocarcinome ou un carcinome épidermoïde, le traitement endoscopique en première intention a permis une résection endoscopique complète retrouvant une lésion à très faible risque ganglionnaire (pT1a pour les adénocarcinomes ou \leq pT1m2 pour les carcinomes épidermoïdes) sans indication théorique de traitement de rattrapage, chez 29 d'entre eux. Cela a permis à cette proportion significative de patients d'éviter le recours à un traitement plus lourd, notamment chirurgical.

Cette étude comporte plusieurs limites. D'abord, le faible effectif de patients traités pour une DHG ou un adénocarcinome. De vastes séries ont été publiées dans la littérature avec jusqu'à 1 000 patients traités par mucosectomie pour un adénocarcinome sur EBO dans la série de Pech *et al.* (93). Notre étude confirme les données de ces grandes séries et reflète la réalité de la mise en place et du développement d'une pratique de mucosectomie œsophagienne en centre tertiaire. D'autre part, le caractère rétrospectif de l'étude et l'absence de standardisation du suivi, clinique ou endoscopique engendre un nombre important de données manquantes, limitant notamment la médiane de suivi. Néanmoins, comme nous l'avons déjà discuté précédemment, aucun protocole de suivi post-mucosectomie à l'heure actuelle n'a été validé ou standardisé par des recommandations nationales ou internationales. Ceci implique qu'en pratique, les praticiens, en l'absence de repères clairs, soient en difficulté pour établir un programme de surveillance et responsabiliser leurs patients vis à vis de ce programme, facilitant ainsi les perdus de vue. Enfin, l'étude porte sur une longue période, durant laquelle les techniques endoscopiques, les indications de traitement mais également l'expertise des opérateurs ont considérablement évoluées. Ceci reflète là encore la réalité d'une pratique en centre tertiaire et la difficulté d'uniformiser une pratique en développement.

6 CONCLUSION

Le traitement par mucosectomie œsophagienne apparaît sûr et maîtrisé aux CHU de Nantes et Brest.

Pour les patients traités pour un adénocarcinome à Nantes, cette approche est efficace dans le temps. Nos résultats de survie globale à 5 ans sont légèrement en deçà des données de la littérature mais notre population apparaît plus fragile. Lorsqu'il existait une indication théorique, un traitement complémentaire a toujours été proposé sauf dans un cas, et a été réalisé en l'absence de contre-indication. Le type de traitement complémentaire, (notamment pour la destruction de l'EBO sous jacent) a évolué au fil du temps, entre résections endoscopiques complémentaires et thermoablation par radiofréquence.

Concernant les mucosectomies endoscopiques pour carcinome épidermoïde, à Nantes et à Brest, cette étude est à notre connaissance la plus grande série de résections endoscopiques de carcinomes épidermoïdes rapportée en France. Le taux de complications est faible, et la survie globale est en deçà des données de la littérature. Ce dernier point peut être expliqué notamment par la diversité des lésions incluses (de m1 à sm3) quand les grandes séries ont inclus des lésions muqueuses. Les facteurs associés au risque de récurrence et à la survie globale décrits dans notre étude sont concordants avec les autres études publiées, hormis la localisation de la lésion qui méritera probablement d'être confirmée par d'autres études.

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015 Mar 1;64(3):381–7.
2. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, et al. Trends in Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality. *Cancer*. 2013 Mar 15;119(6):1149–58.
3. Lepage C, Drouillard A, Jouve J-L, Faivre J. Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013 Aug;45(8):625–9.
4. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2013 Feb 2;381(9864):400–12.
5. Lepage C, Drouillard A, Jouve J-L, Faivre J. Epidemiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013 Aug;45(8):625–9.
6. Gavin AT, Francisci S, Foschi R, Donnelly DW, Lemmens V, Brenner H, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: A EURO CARE-4 study. *Cancer Epidemiol*. 2012 Dec;36(6):505–12.
7. Bouvier AM, Binquet C, Gagnaire A, Jouve JL, Faivre J, Bedenne L. Management and prognosis of esophageal cancers: Has progress been made? *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):228–33.
8. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EURO CARE-5. *Eur J Cancer*. 2015 Oct;51(15):2144–57.
9. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol*. 2013 Oct;37(5):579–84.
10. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*. 2012 Oct;92(5):1077–87.
11. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, Correa P, Mendilaharsu M, et al. Diet patterns and risk of squamous cell oesophageal carcinoma: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(6):2765–9.
12. Lin J, Zeng R, Cao W, Luo R, Chen J, Lin Y. Hot beverage and food intake and esophageal cancer in southern China. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(9):2189–92.
13. Ellis A, Field JK, Field EA, Friedmann PS, Fryer A, Howard P, et al. Tylosis associated with carcinoma of the oesophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family--a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994;30B(2):102–12.
14. Yang X, Zhu H, Qin Q, Yang Y, Yang Y, Cheng H, et al. Genetic variants and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a GWAS-based pathway analysis. *Gene*. 2015 Feb 10;556(2):149–52.
15. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Synchronous and

metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1358–62.

16. Cook MB, Wood SN, Cash BD, Young P, Acosta RD, Falk RT, et al. Association Between Circulating Levels of Sex Steroid Hormones and Barrett’s Esophagus in Men: A Case–Control Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 1;13(4):673–82.

17. Cronin-Fenton DP, Murray LJ, Whiteman DC, Cardwell C, Webb PM, Jordan SJ, et al. Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2010 Jul;46(11):2067–76.

18. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: a pooled analysis from the Barrett’s and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PloS One*. 2014;9(7):e103508.

19. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol*. 2012 Dec;41(6):1706–18.

20. MacDonald K, Porter GA, Guernsey DL, Zhao R, Casson AG. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol*. 2009 Jul;33(1):37–40.

21. Lubin JH, Cook MB, Pandeya N, Vaughan TL, Abnet CC, Giffen C, et al. The importance of exposure rate on odds ratios by cigarette smoking and alcohol consumption for esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the Barrett’s Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer Epidemiol*. 2012 Jun;36(3):306–16.

22. Freedman ND, Murray LJ, Kamangar F, Abnet CC, Cook MB, Nyrén O, et al. Alcohol intake and risk of oesophageal adenocarcinoma: a pooled analysis from the BEACON Consortium. *Gut*. 2011 Aug;60(8):1029–37.

23. Kubo A, Corley DA. Marked Multi-Ethnic Variation of Esophageal and Gastric Cardia Carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol*. 2004 Apr;99(4):582–8.

24. Islami F, Kamangar F. *Helicobacter pylori* and Esophageal Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2008 Oct 1;1(5):329–38.

25. Raghunath A, Hungin APS, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003 Apr 5;326(7392):737.

26. Palles C, Chegwidden L, Li X, Findlay JM, Farnham G, Castro Giner F, et al. Polymorphisms Near *TBX5* and *GDF7* Are Associated With Increased Risk for Barrett’s Esophagus. *Gastroenterology*. 2015 Feb 1;148(2):367–78.

27. Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH, Nojomi M, Kollahdooz F. Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013 May 1;71(5):257–67.

28. Anderson LA, Watson RGP, Murphy SJ, Johnston BT, Comber H, Mc Guigan J, et al. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 14;13(10):1585–94.
29. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology*. 2002 Jan;122(1):26–33.
30. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S-E, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1825–31.
31. Zagari RM, Fuccio L, Wallander M-A, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1354–9.
32. Taylor JB, Rubenstein JH. Meta-analyses of the effect of symptoms of gastroesophageal reflux on the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2010 Aug;105(8):1729, 1730–7; quiz 1738.
33. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov 3;
34. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):21–7.
35. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*. 2005 Dec 1;162(11):1050–61.
36. Kubo A, Cook MB, Shaheen NJ, Vaughan TL, Whiteman DC, Murray L, et al. Sex-specific associations between body mass index, waist circumference and the risk of Barrett's oesophagus: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1684–91.
37. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;28(8):1258–73.
38. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, et al. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut*. 2009 Feb;58(2):182–8.
39. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014 Jan;63(1):7–42.
40. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1392–9.
41. Boyer J, Laugier R, Chemali M, Arpurt J, Boustière C, Canard J, et al. French Society of

Digestive Endoscopy SFED guideline: monitoring of patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):840–2.

42. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014 Jan;63(1):7–42.

43. Salemme M, Villanacci V, Cengia G, Cestari R, Missale G, Bassotti G. Intestinal metaplasia in Barrett's oesophagus: An essential factor to predict the risk of dysplasia and cancer development. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2015 Nov 11;

44. Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroyd R. Barrett's oesophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Nov;42(11):1271–4.

45. Wani S, Falk GW, Post J, Yerian L, Hall M, Wang A, et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1179–86, 1186.e1.

46. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002 Jul;51(1):130–1.

47. Bosman F, Carneiro F, Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. IARC: Lyon 2010.

48. Kerkhof M, Van Dekken H, Steyerberg EW, Meijer GA, Mulder AH, De Bruïne A, et al. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology*. 2007 Jun 1;50(7):920–7.

49. Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, Roth G, Surawicz CM, Van Belle G, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*. 1988 Feb;19(2):166–78.

50. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJW, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015 May;64(5):700–6.

51. Naini BV, Chak A, Ali MA, Odze RD. Barrett's oesophagus diagnostic criteria: endoscopy and histology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 Feb;29(1):77–96.

52. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Hum Pathol*. 2001 Apr;32(4):379–88.

53. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012 Jul;61(7):970–6.

54. Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jun;79(6):897–909.e4; quiz 983.e1, 983.e3.

55. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008 Mar;67(3):394–8.
56. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci.* 2003 Aug;48(8):1537–41.
57. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1229–37.
58. Kastelein F, Biermann K, Steyerberg EW, Verheij J, Kalisvaart M, Looijenga LHJ, et al. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. *Gut.* 2013 Dec;62(12):1676–83.
59. Wang G-Q, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun X-D, Roth MJ, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut.* 2005 Feb;54(2):187–92.
60. Shimizu M, Zaninotto G, Nagata K, Graham DY, Lauwers GY. Esophageal squamous cell carcinoma with special reference to its early stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Apr;27(2):171–86.
61. Fitzgerald RC, Pietro M di, Ragnunath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014 Jan 1;63(1):7–42.
62. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut.* 2003 Jan;52(1):24–7.
63. Sharma P, Marcon N, Wani S, Bansal A, Mathur S, Sampliner R, et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2006 Dec;38(12):1206–12.
64. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. *Gut.* 2013 Jan 1;62(1):15–21.
65. Sharma P, Meining AR, Coron E, Lightdale CJ, Wolfsen HC, Bansal A, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2011 Sep;74(3):465–72.
66. Wolfsen HC, Sharma P, Wallace MB, Leggett C, Tearney G, Wang KK. Safety and feasibility of volumetric laser endomicroscopy in patients with Barrett's esophagus (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2015 Oct;82(4):631–40.

67. Ross-Innes CS, Debiram-Beecham I, O'Donovan M, Walker E, Varghese S, Lao-Sirieix P, et al. Evaluation of a minimally invasive cell sampling device coupled with assessment of trefoil factor 3 expression for diagnosing Barrett's esophagus: a multi-center case-control study. *PLoS Med.* 2015 Jan;12(1):e1001780.
68. di Pietro M, Chan D, Fitzgerald RC, Wang KK. Screening for Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* 2015 May;148(5):912–23.
69. Koesler T, Bichard P, Puppa G, Lepilliez V, Roth A, Cacheux W. Cancers superficiels de l'œsophage : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse* 2015;1130-1135.
70. Musquer N, Coron E. Endobrachyœsophage (EBO) : surveillance et indications thérapeutiques. *Post'U* 2013 271-280.
71. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):275–82.
72. Nagami Y, Tominaga K, Machida H, Nakatani M, Kameda N, Sugimori S, et al. Usefulness of non-magnifying narrow-band imaging in screening of early esophageal squamous cell carcinoma: a prospective comparative study using propensity score matching. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jun;109(6):845–54.
73. Ide E, Maluf-Filho F, Chaves DM, Matuguma SE, Sakai P. Narrow-band imaging without magnification for detecting early esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011 Oct 21;17(39):4408–13.
74. Liu H, Li YQ, Yu T, Zhao YA, Zhang JP, Zuo XL, et al. Confocal laser endomicroscopy for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy.* 2009 Feb;41(2):99–106.
75. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6 Suppl):S3–43.
76. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471–4.
77. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):296–305.
78. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, Bergman JJGHM, ten Kate FJW, van Lanschot JJB. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest Endosc.* 2004 Nov;60(5):703–10.
79. Etchepare N, Coron E, Rio E, Touchefeu Y. Approche multidisciplinaire de la prise en charge des cancers superficiels de l'oesophage. *Hépatogastro* 2015 ; 22 : 877-885.
80. Sato H, Inoue H, Ikeda H, Sato C, Onimaru M, Hayee B, et al. Utility of intrapapillary capillary loops seen on magnifying narrow-band imaging in estimating invasive depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy.* 2015 Feb;47(2):122–8.

81. Puli S-R, Reddy J-B, Bechtold M-L, Antillon D, Ibdah J-A, Antillon M-R. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 14;14(10):1479–90.
82. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, Napoleon B, Pujol B, Lefort C, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy*. 2008 Jan;40(1):2–6.
83. Moss A, Bourke MJ, Hourigan LF, Gupta S, Williams SJ, Tran K, et al. Endoscopic resection for Barrett's high-grade dysplasia and early esophageal adenocarcinoma: an essential staging procedure with long-term therapeutic benefit. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1276–83.
84. Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuningem I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2004 Oct;30(8):869–76.
85. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1449–72.
86. McMillan RR, Berger A, Sima CS, Lou F, Dycoco J, Rusch V, et al. Thirty-day mortality underestimates the risk of early death after major resections for thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg*. 2014 Nov;98(5):1769–74; discussion 1774–5.
87. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCO 9901. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2416–22.
88. Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FGI, ten Kate FJW, Visser M, Seldenrijk CA, et al. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2011 Mar;43(3):177–83.
89. Zhang Y-M, Boerwinkel DF, Qin X, He S, Xue L, Weusten BLAM, et al. A randomized trial comparing multiband mucosectomy and cap-assisted endoscopic resection for endoscopic piecemeal resection of early squamous neoplasia of the esophagus. *Endoscopy*. 2015 Nov 6;
90. Pouw RE, van Vilsteren FGI, Peters FP, Alvarez Herrero L, Ten Kate FJW, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jul;74(1):35–43.
91. Kim JS, Kim B-W, Shin I-S. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014 Aug;59(8):1862–9.
92. Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc*. 2010 Apr;71(4):715–21.
93. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus.

Gastroenterology. 2014 Mar;146(3):652–60.e1.

94. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pohl J, Behrens A, et al. Efficacy, safety, and long-term results of endoscopic treatment for early stage adenocarcinoma of the esophagus with low-risk sm1 invasion. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2013 Jun;11(6):630–5; quiz e45.

95. Probst A, Aust D, Märkl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2015 Feb;47(2):113–21.

96. Chevaux J, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez P. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy.* 2014 Nov 20;47(02):103–12.

97. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, Matsuura N, Matsui F, Ito T, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):544–51.

98. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, et al. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: current status of various techniques. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* 2013 Mar;25 Suppl 1:13–9.

99. Wu J, Pan Y, Wang T, Gao D, Hu B. Endotherapy versus surgery for early neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2014 Feb;79(2):233–41.e2.

100. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992 Jun 11;326(24):1593–8.

101. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):305–14.

102. Nemoto K, Yamada S, Hareyama M, Nagakura H, Hirokawa Y. Radiation therapy for superficial esophageal cancer: a comparison of radiotherapy methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 1;50(3):639–44.

103. Pasquier D, Mirabel X, Adenis A, Rezvoy N, Hecquet G, Fournier C, et al. External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1456–61.

104. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A, et al. Endoscopy and antiplatelet agents. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy.* 2011 May;43(5):445–61.

105. Ciocirlan M, Lapalus M, Hervieu V, Souquet J, Napoléon B, Scoazec J, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus.

Endoscopy. 2007 Jan;39(1):24–9.

106. Pouw RE, van Vilsteren FGI, Peters FP, Herrero LA, ten Kate FJW, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jul;74(1):35–43.

107. Yoshii T, Ohkawa S, Tamai S, Kameda Y. Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer. *Dis Esophagus*. 2013 Jul 1;26(5):496–502.

108. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med*. 2009 May 28;360(22):2277–88.

109. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, et al. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc*. 2008 May;67(6):799–804.

110. Kobayashi S, Kanai N, Ohki T, Takagi R, Yamaguchi N, Isomoto H, et al. Prevention of esophageal strictures after endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15098–109.

111. Qumseya BJ, Panossian AM, Rizk C, Cangemi DJ, Wolfsen C, Raimondo M, et al. Survival in esophageal high-grade dysplasia/adenocarcinoma post endoscopic resection. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013 Dec;45(12):1028–33.

112. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2000 Apr;118(4):670–7.

113. Boerwinkel DF, Swager A-F, Curvers WL, Bergman JJGHM. The Clinical Consequences of Advanced Imaging Techniques in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):622–9.e4.

114. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, Pech O, Ragnath K, Weusten BLAM, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut*. 2015 Mar 2;

115. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, Nakamura S, Umeno J, Koga H, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):41–5.

116. Fitzgerald RC, Pietro M di, Ragnath K, Ang Y, Kang J-Y, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014 Jan 1;63(1):7–42.

117. Pouw RE, Visser M, Odze RD, Sondermeijer CM, ten Kate FJW, Weusten BLAM, et al. Pseudo-buried Barrett's post radiofrequency ablation for Barrett's esophagus, with or without prior endoscopic resection. *Endoscopy*. 2014 Feb;46(2):105–9.

118. Duits LC, Phoa KN, Curvers WL, Ten Kate FJW, Meijer GA, Seldenrijk CA, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015 May;64(5):700–6.
119. Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae--a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):779–83.
120. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, Battaglia G, Ruol A, Castoro C. Prediction of Lymph Node Status in Superficial Esophageal Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. Nov;15(11):3278–88.
121. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy*. 2006 Jul;38:690–5.
122. van Vilsteren F, Pouw R, Herrero L, Peters F, Bisschops R, Houben M, et al. Learning to perform endoscopic resection of esophageal neoplasia is associated with significant complications even within a structured training program. *Endoscopy*. 2012 Jan;44(01):4–14.
123. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1200–6.
124. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut*. 2016 Jan 22;
125. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829–54.

8 ANNEXE I

Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for superficial esophageal squamous cell carcinoma in France: results from a 15-years experience in 2 centres

N. Etchepare¹, M. Jacolot-Benestan², JB Hardouin³, N. Musquer¹, M. Robaszkiewicz², E. Coron¹

¹Institut des maladies de l'appareil digestif, Centre Hospitalier Universitaire Hôtel Dieu, Nantes, France

²Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire la cavale Blanche, Brest, France.

³Département de biostatistiques, Centre Hospitalier Universitaire Hôtel Dieu, Nantes, France

Corresponding author:

Pr Emmanuel Coron

Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, CHU de Nantes, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes

Cedex 1, France

Tel : +33 2 40 08 31 52

Fax : +33 2 40 08 31 54

Email : Emmanuel.coron@chu-nantes.fr

All authors have no declaration of funding or personal interests.

ABSTRACT

Background: Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common histological type of esophageal cancer in France. In Europe, large series on superficial adenocarcinoma in Barrett's esophagus adenocarcinoma, treated by endoscopic mucosal resection (EMR) have been reported, but this technique has not been well evaluated in SCC. The aim of this study was to evaluate retrospectively the clinical outcomes of EMR for the treatment of esophageal SCC

Patients and methods: A retrospective two-centres observational study collecting all EMR procedures for histologically proven superficial SCC was carried out between January 1998 and December 2014. Seventy-eight patients were included (62 men and 16 women). Mean age at diagnosis was 65 years.

Results: Three major complications occurred (4%), one delayed bleeding and 2 perforations. During follow-up, 20 recurrences occurred (26%). The rate of disease-free survival at 5 years was 59% (CI 95%: [42%-72%]). Risk factors for recurrence were a history of head and neck squamous cell carcinoma ($p = 0.020$) and poor tumor differentiation ($p = 0.033$). Age > 60 years old ($p = 0.046$), and salvage treatment ($p=0,05$) were protective factors. Six patients died of their esophageal neoplasia (8%) during follow-up. Overall survival rate at 5 years was 57 % (CI 95%: [40%-70%]). Deep invasion ($\geq m3$) and tumor location in the lower third of esophagus were risk factors ($p = 0,027$ and $p = 0,005$ respectively).

Conclusion: EMR is a safe and effective curative treatment for esophageal SCC without *muscularis mucosae* involvement. Otherwise, esophagectomy or chemoradiotherapy should be performed, whenever possible.

KEY-WORDS

esophagus, squamous cell carcinoma, endoscopic mucosal resection, survival, recurrence

INTRODUCTION

Esophageal squamous cell carcinoma (SCC) is associated with dramatically high mortality. For instance, its overall 5-year survival rate is around 10% despite recent progresses in chemoradiotherapy (1), while it is estimated to be around 60% for colon cancer. It is more frequent in men (82.3%) than women (17.7%) (2) because of the higher prevalence of tobacco and alcohol consumption, which are the main risk factors for carcinogenesis of SCC in this location. Although its incidence is decreasing, SCC still represents the predominant histological type of esophageal cancer in a majority of European countries. For instance, it represents 54.2% of all esophageal cancer types in Northern and Western Europe (2). There are also considerable differences between areas. For instance, the age-standardized incidence increases from 1.5 to 4.7 per 100,000 in men between Sweden and Germany.

Overall survival is poor in advanced cancers with a 5-year survival rate at 8.4% and 3.8% in stages III, IV, respectively (3) in contrast to stage I cancers (84% after surgical therapy) (4). Immediate post-operative mortality is around 5%, even in expert centres (5), and this percentage might be under-estimated since most deaths occur after day 30 (6). Indeed, these patients frequently have severe comorbidities, such as cirrhosis, portal hypertension, or cardiac failure, other cancers such as head and neck neoplasia (7), which might severely hamper the surgical options.

In contrast, early SCC have been shown to be potentially curable by endoscopic mucosal resection (EMR) (8), with 5-years survival rate between 67.3% and 84,2% (7,9,10) in Japan. However, these data have been obtained in Asia, while the type of patients might be different in Europe. In addition, EMR is currently developing because it is theoretically an attractive option as compared to surgery but its long-term oncological efficacy remains to be determined, in particular in routine practice.

Therefore, the role of our study was to evaluate the results of EMR in terms of efficacy, safety, and risk factors for recurrence and overall survival in a cohort of patients with early SCC.

PATIENTS AND METHODS

Patients

From January 1998 to December 2014, data were prospectively collected from a series of 78 consecutive patients referred to the Departments of Gastroenterology at the University Hospitals of Brest and Nantes, France, for EMR of esophageal SCC. All patients included in our series had previously 1) undergone a CT-scan and/or an endoscopic ultrasound (EUS) showing no deep/metastatic infiltration and 2) biopsies confirming the presence of dysplasia or cancer. In contrast, patients with an EMR specimen showing no histological evidence of SCC, or the presence of deep/metastatic infiltration on CT-scan or EUS were excluded from the study. After the EMR procedure, patients were managed according to local guidelines, and generally discharged the day after the procedure with a liquid diet.

EMR procedure

All EMR procedures were performed under general anaesthesia using propofol, after orotracheal intubation. All endoscopists (n=7) were senior physicians highly experienced in diagnosing and treating early neoplastic lesions in the upper gastrointestinal tract.

A pre-therapeutic examination was performed under white-light endoscopy using a gastroscope (EG530/EG590, Fujifilm, Tokyo Japan or Gif 180/Gif 190, Olympus Inc, Tokyo, Japan). The lesion size was estimated following lugol staining. A submucosal injection was performed using saline without epinephrine. A multiband mucosectomy device (Duette™, Cook Medical, Limerick, Ireland) or an oblique cap-assisted resection device with a crescent snare (EMR-kit, Olympus Inc, Tokyo, Japan) was used for the resection. An immediate control endoscopy was performed to detect a potential complication such as bleeding or perforation. If necessary, an endoscopic treatment was applied during the same endoscopic procedure (clips, stents). In case of macroscopic incomplete resection of the lesion, argon plasma destruction could be performed on tumoral residues. The specimen was pinned down onto cork and addressed to the Pathology Department.

Outcome parameters

The following clinical variables were analysed: gender, age at diagnosis, body mass index (BMI), alcohol and tobacco consumption, personal history of esophageal or head and neck neoplasia, context of current esophageal SCC diagnosis.

Endoscopic and histological parameters were analysed as follow: The tumor location, size, and type were described from the pre-therapeutic endoscopy and according to the Paris classification. The histological analysis of the resected specimen was performed using the Japanese classification for each resected fragment. The number of specimens per lesion was noted in order to compare en-bloc *versus* piece-meal EMR. The lateral and deep margins were classified as free of tumor or as showing suspicious or evidence of tumor infiltration. The differentiation grade was noted as well, moderate or poorly-differentiated. In case of multifocal lesions, the lesion with the deepest invasion was defined as the predominant one.

Follow-up data were obtained both from the analysis of subsequent medical reports at the same institutions and from fax/telephone interviews of referring general practitioners and gastroenterologists in charge of the patient. The following parameters were analysed 1) complications defined by post-procedural bleeding, perforation or stenosis, 2) local recurrence or metachronous neoplasia defined by a biopsy showing the presence of carcinoma at the same site (or at least within a 2 cm range from the EMR site) or at a different oesophageal level, respectively, 3) the occurrence of metastasis diagnosed on any imaging modality, and 4) death of the patient and its cause. In addition, all salvage therapies applied after the EMR procedure and during the follow-up were noted.

Data collection and statistical analysis

Patients' records were selected by our Medical Information Departments using either the procedure code (HEFE003), the histological reports mentioning SCC, or a computer request in

hospitalization reports with the key words "mucosal resection" and "esophagus" to ensure the completeness of the collection. The clinical data collection was made in Excel format file directly from the electronic and paper medical records of the University Hospitals. The data for the identification of patients and physicians were collected. Then clinical and administrative information were stored in a separate file to ensure anonymous data analysis. Follow-up was calculated in months from the day of EMR to the date of the last follow-up or time of death. Follow-up data of patients lost to follow-up were included in analysis up to the point of loss. For the survival and recurrence analysis, the endpoint was December 31st, 2014.

Statistical analysis was performed using the Stata software (StataCorp, College Station, Texas). Continuous variables with a normal distribution were described by the mean \pm standard deviation (SD). Treatment outcome was evaluated by 5-year overall survival, disease specific survival and local recurrence, using the Kaplan–Meier method. Univariate analysis was carried out using Cox proportional hazard models. All significant factors along with those of borderline significance (defined as $p < 0.25$) were then introduced into the multivariate analyses using Cox proportional hazard models. In these multivariate model, only variables with p-values < 0.05 were retained.

RESULTS

Patient and tumor characteristics

Seventy-eight patients were treated with EMR (62 men and 16 women). Mean age at diagnosis was 65 years (47-88), 38% of patients had active smoking, and 56% had regular daily alcohol consumption (defined as ≥ 30 g of pure alcohol per day). A history of head and neck squamous cell carcinoma in this population was noted in 20 patients (26%) with an average delay of 4.1 years. During follow-up, the occurrence of synchronous and metachronous head and neck neoplasia were respectively 6% and 10%. Fourteen patients (18%) had previously developed an esophageal squamous cell carcinoma in a different location, treated with a curative intent. Tumors were

incidentally discovered during upper gastrointestinal endoscopies justified by non-specific symptoms for almost half the patients (48%). In contrast, 15 (20%) tumors were discovered through screening for patients with a history of head and neck neoplasia.

Tumors were located in the upper third of the esophagus in 22%, middle third in 53%, and lower third in 25% of cases. Lesion's size was distributed as follows: 19 were <10 mm; 45 between 10 and 20 mm and 9 measured over 20 mm. Lesion type according to the Paris classification was specified only in 84% of endoscopic reports. The most common tumors were type 0-IIa or IIb (n = 51, 76%). No type III lesion was mentioned. Table 1 shows the tumor characteristics. Patient and tumor characteristics are summarized in Table 1.

Characteristic	n (%)
Age [mean (range)]	65 (47-88)
Sex	
Male	62 (79)
Female	16 (21)
Body mass index (mean±SD)	26±5
Active consumption	
Tobacco	26 (38)
Alcohol	32 (56)
History of head and neck (HN) cancer	20 (26)
Delay of previous HN cancer (years)(mean [range])	4 [0-19]
Context of esophageal SCC diagnosis	
Incidental (GERD, weight loss....)	36 (48)
Symptoms (dysphagia or hemorrhage)	9 (12)
Extent evaluation of prior SCC	29(40)
Prior esophageal SCC	14 (19)
Other prior SCC	15 (20)
Tumor location from the dental arch (cm)	
15-24	17 (22)
25-32	41 (53)
33-45	19 (25)
Size measured by endoscopy (mm)	
0-10	19 (26)
11-20	45 (62)
>20	9 (12)

Paris classification	
0-Ia	8 (10)
0-IIa	25 (32)
0-IIb	26 (33)
0-IIc	7 (9)
Not precised	11 (16)
Device used for the EMR procedure	
MBM (Duette™)	22 (28)
ECAR (EMR-kit™)	56 (72)
Type of resection	
En-bloc	35 (45)
Piece-meal	43 (55)
Depth of infiltration according to the Japanese classification	
m1-m2	35 (45)
m3-sm1	32 (41)
sm2-sm3	8 (10)
NA	3 (4)
Lateral margins	
R0	33 (41)
R1	30 (38)
Rx	15 (19)
Deep margins	
R0	55 (71)
R1	17 (20)
Rx	6 (9)
Deep and lateral margins R0	30 (38%)
Vascular or Lymph node invasion	
Invaded	4 (5)
Not invaded	74 (95)
Tumor differentiation	
Good	49 (63)
Moderate	8 (10)
Poor	3 (4)
NA	19 (23)

Table 1. Baseline characteristics of the study population (n=78). MBM, Multiband mucosectomy ; ECAR, endoscopic-cap assisted resection.

Endoscopic procedure and pathological findings

Fifty-six procedures were performed with the cap technique (72%), and 22 with the multiband ligation system (28%). Resections were carried out in bloc for 35 patients (45%). The average number of fragments was 2.2 (range 1-7). During the same endoscopic procedure, 16 patients (21%) were treated with coagulation of the resection margins with Argon Plasma.

Mucosal lesions ($\leq m3$) accounted for almost two thirds of the tumors ($n = 51, 65\%$). According to their nodal prognosis, the following tumors distribution observed was: 35 m1 or m2 lesions (45%), 32 m3 or sm1 (41%), and 8 sm2 or sm3 (10 %). Deep margins were free of tumor in 71 % ($n = 55$), lateral margins in 41% ($n = 33$) and both deep and lateral margins in 38% ($n = 30$), Figure 1.

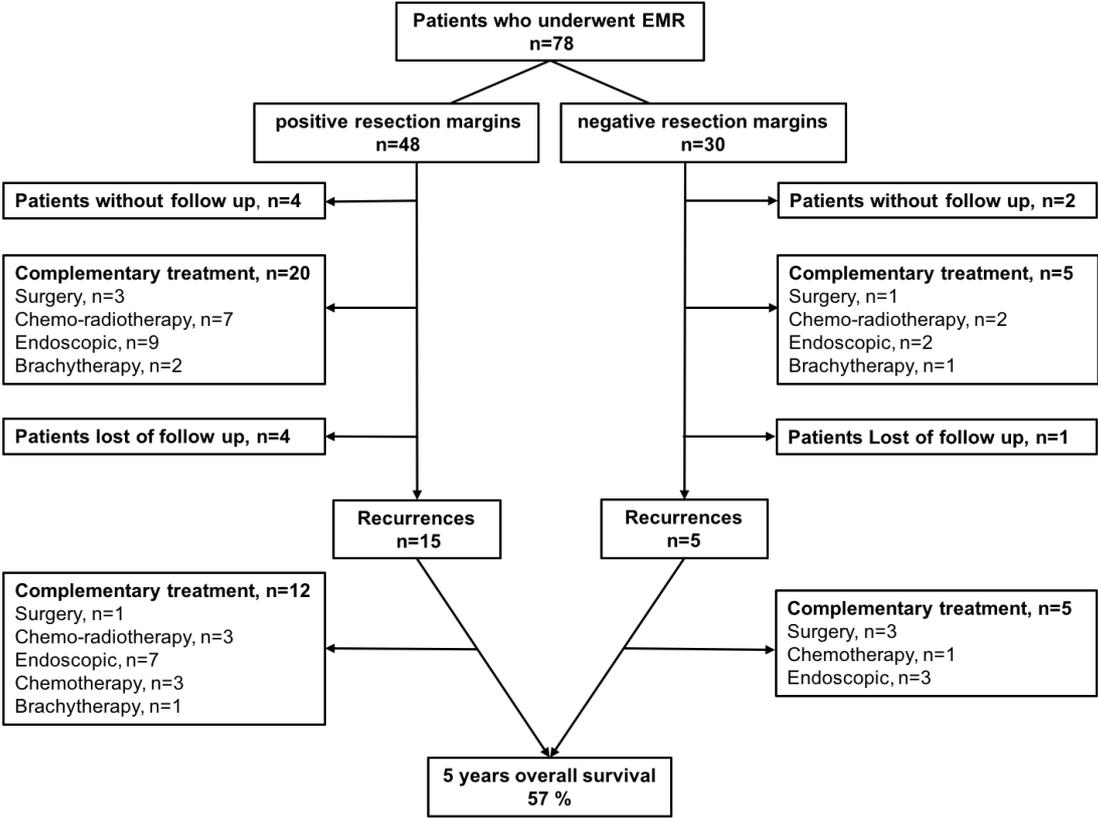


Figure 1. Flow chart of the study.

Complications

In 11 cases (14%), per-procedure bleeding required endoscopic haemostasis, without transfusion. There was one delayed haemorrhage (1%) that required red blood cell transfusion and endoscopic

haemostasis 72 hours after initial resection. Two perforation occurred (3%), successfully managed by fully covered metallic stent placement or clip closure. Nine patients (14%) developed post-EMR stenosis, which were all treated by endoscopic dilation (hydrostatic dilation (n = 8), bougienage (n = 1)). None of these strictures has occurred after in bloc mucosal resection but all after a piece meal resection (Table 2).

Complication	n (%)
Immediate	
Bleeding	11(14)
Perforation	2(3)
Delayed	
Bleeding	1(1)
Stenosis	9(14)

Table 2. Technical complications of endoscopic mucosal resection.

Salvage treatment

When treatment with EMR was not in free histological margins, or at risk of lymph node invasion, salvage therapy was indicated and applied in 25 patients (32%): esophageal surgery (n = 4), chemoradiation therapy (n = 9), endoscopic treatment n = 11 (EMR, n = 2, argon plasma coagulation, n = 4, radiofrequency, n = 5) or brachytherapy (n = 3). Two patients have had combined salvage treatment. One received complementary EMR and radiofrequency in the positive margins group, the other received radiofrequency and brachytherapy for residual low grade dysplasia in the negative margins group.

Recurrences and metachronous cancers

Twenty recurrences (26%) were diagnosed with a mean time at 19 months (range 2-39). In 17 cases (89%) local recurrences occurred on the site of the EMR. In 3 cases recurrence was loco regional (two nodal and an oeso-mediastinal fistula).

At 1 year, recurrence-free survival rate was 89% (CI 95%: [78%-94%]), while it was 65% at 3 years (CI 95%, [50%-77%]), and 59% (CI 95%: [42%-72%]) at 5 years, as shown in Figure 2. Factors influencing disease-free survival in multivariate analysis are summarized in Table 3. The risk of recurrence is increased for patients with a history of HN neoplasia with hazard ratio (HR) of 6.92 (CI 95%: [1.35-35.32], p = 0.020). A poor tumor differentiation was also predictive of relapse with a HR at 24.88 (CI 95%: [1.86-332.09], p = 0.015). In contrast, tumor location in the lower third of the esophagus was associated with a lower rate of recurrence with a HR = 0.049, (CI 95%: [0.004-0.577], p = 0.016), as well as achieving a salvage therapy with HR = 0.12 (CI 95%: [0.02-1.00], p = 0.05) or age \geq 60 years old at the time of diagnosis with HR = 0.29 (CI 95%: [0.08-0.98], p = 0.046). Gender, BMI, tobacco smoking or alcohol consumption, depth of infiltration, resection margins or piece meal resections did not influence the recurrence rate.

Variable	Hazard Ratio	s.e.	p-value
Age > 60 years old	0.29	0.18	0.046
History of head and neck neoplasia	6.92	5.76	0.020
Tumor location > 32 cm from the dental arch	0.0498	0.0622	0.016
Poor tumor differentiation	24.88	32.89	0.015
Salvage treatment	0.12	0.13	0.05

Table 3. Predictive factors for recurrence (multivariate analysis).

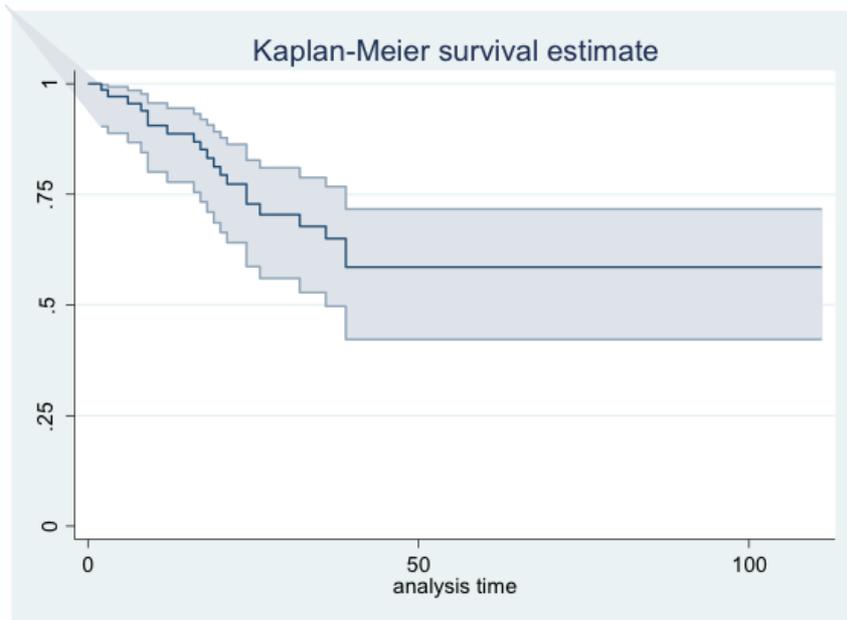
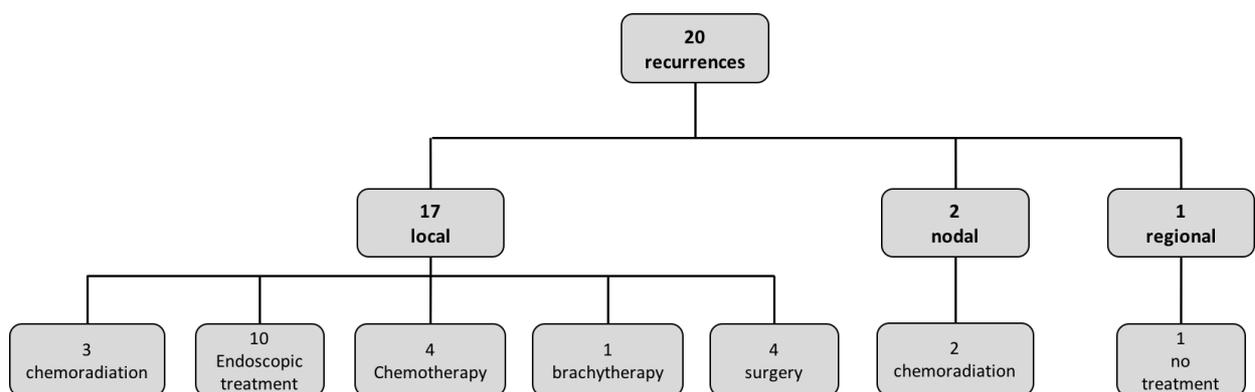


Figure 2. Kaplan Meier curve of disease free survival after EMR for SCC.

Four patients (5%) developed metachronous esophageal lesions during follow-up, at a mean time of 28 months (range 2-55.) and a salvage treatment in a curative intent could be propose to 3 of them. Figure 3 shows the patterns of recurrence, metachronous lesions and their therapeutic management.



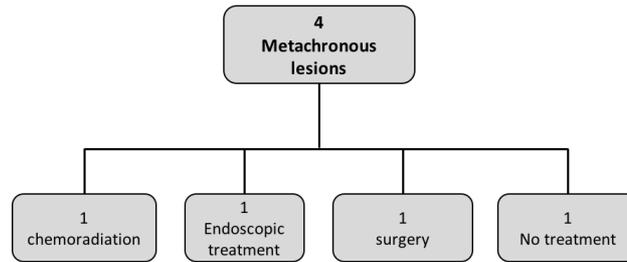


Figure 3. Recurrence and metachronous lesions' management.

Survival and follow-up

Median follow-up was 30 months (range 1-111 months) during which we observed 25 deaths at a median time of 34 months (range 1-84). For six patients (8%) we had no follow up. Only 6 patients died of their esophageal cancer: 2 with an initial incomplete resection and 4 after recurrences (mean time 19 months). Other deaths are linked to comorbidities (n = 11), other or unknown causes (n=8).

At one year, overall survival rate was 89% (CI 95% : [78%-94%]), while it was 75% (CI 95% : [62%-84%]) at 3 years and 57 % (CI 95% : [40%-70%]) and 5 years (Figure 4). Overall survival was significantly lower in patient subgroup with a deep tumor infiltration, reaching at least the muscularis mucosae ($\geq m3$ according to the Japanese classification), with a HR = 2.98 (CI 95%: [1.14-7.83], p = 0.027), Table 4. While tumor location in the lower third of the esophagus was protective for recurrence, it worsens the 5-year survival with a HR = 3.37 (CI 95%: [1.44-7.89], p=0.005). Age, tumor's differentiation, history of HN neoplasia or achieving a salvage therapy did not affect overall survival. There was also no difference in the smoking or alcoholic drinking groups.

Variable	Hazard Ratio	s.e.	p-value
Tumor located > 32 cm from the dental arch	3.37	1.46	0.005
Depth of infiltration $\geq m3$ according to the Japanese classification	2.98	1.47	0.027

Table 4. Predictive factors for overall survival (multivariate analysis).

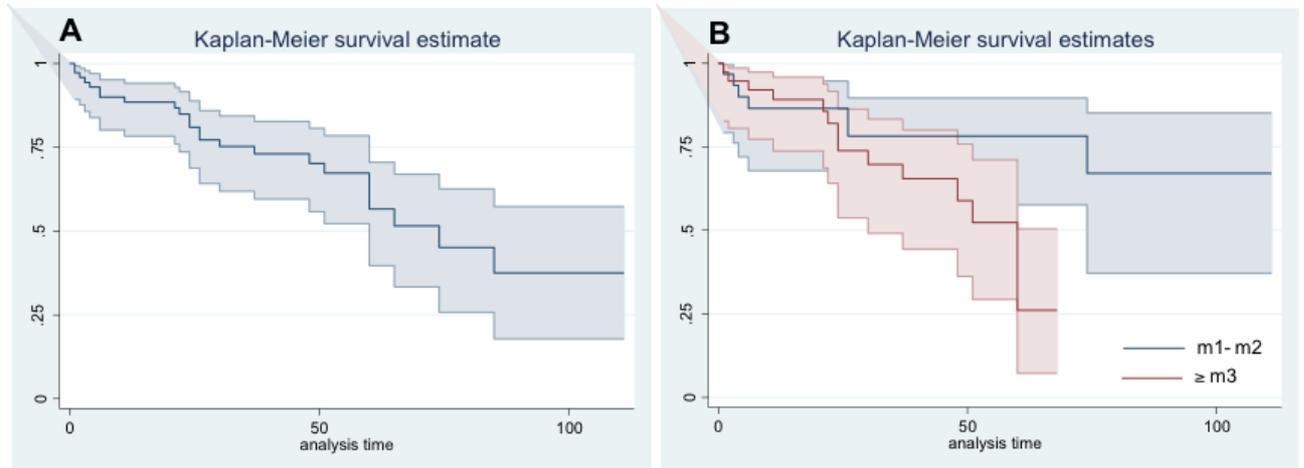


Figure 4. Kaplan–Meier curves of A) Overall survival and B) Overall survival according to the tumor’s depth infiltration ($p = 0,027$).

DISCUSSION

In our study, we found that recurrence-free survival rate and overall survival rate after EMR of early esophageal SCC were 59% and 57 % at 5 years, respectively. These encouraging results are of importance since few data are available regarding the clinical outcomes of SCC treated by endoscopy in Europe, and especially in France, where these lesions are frequently overlooked and undertreated. However, our data also report a quite high recurrence rate, concordant with the one reported by previous studies ranging from 15 to 26% (11–15). The median time to recurrence in our population was 19 months, highlighting the importance of a close endoscopic follow-up at 3, 6, 12, 18 and 24 months, in order to detect early curable recurrences allowing a new endoscopic treatment.

Our study has several strengths: firstly, it has been performed in routine practice over a 15-years long period of time. Therefore, it reflects the ‘real-life’ conditions of EMR procedures in the Western part of France. Secondly, patients’ and characteristics are in concordance with those reported in other studies, which is of importance to draw conclusions regarding our outcomes. Thirdly, our short term results show similar (very low) rates of complications with 1% delayed

bleeding and 3% perforation, all managed endoscopically. Fourthly, we show original results in terms of predictive factors for recurrence and survival.

Indeed, our study has the advantage of describing objectively and without any selection all EMR which were performed for esophageal SCC over a prolonged period of 15 years. On the other hand, the large number of missing data and lost to follow up (8% without follow up and 14% lost of follow up), as well as the retrospective design of our study are important limits, as well as the fact that during this period the technique has considerably evolved, as the expertise of the operators.

The median age of 65 years with an important rate of tobacco and/or alcohol consumption, and a high men predominance in our population is consistent with the major risk factors for esophageal SCC (16), and concordant with other major studies (7,10,17). Although more than half of superficial esophageal SCC lesions were diagnosed in the context of individual screening for patients with previous HN neoplasia history, 5 patients (25%) were diagnosed outside a screening program. Despite the recommendations of the French Society of HN physicians, and a prospective French study who demonstrated the interest of routine screening for esophageal cancer in patients with history of HN neoplasia, in fact this screening is not well done (18).

A first important result of our study was that 5 factors were predictive of recurrence in multivariate analysis. Indeed, a history of head and neck cancer and poor tumor differentiation were significantly associated with higher recurrence rates. These factors are not surprising since it is well established that SCC of the upper aerodigestive tract including head and neck and esophageal sites are at risk of recurrence. In our population 14 patients (19%) had a history of esophageal SCC treated and in remission, and during follow-up 9 patients (12%) developed metachronous head and neck cancer. It is therefore important to perform a screening of associated neoplasia once a year by an otorhinolaryngological examination, especially when the patient is still exposed to carcinogenic factors such as alcohol or tobacco (19). In contrast, salvage therapy, an age>60 years-old or tumor location in the lower third of the esophagus were significantly associated with lower

recurrence rates. This latest result is of importance since it has not been previously described and appears to be truly original. Indeed, while it is logical that additional 'salvage' therapies such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, or further endoscopic treatment improve the results in terms of recurrence, no previous study suggested that the tumor location might play a role for this important oncological parameter. Indeed, in the study from Ishihara *et al.*, no statistical association was noted between recurrence and tumor size or location (15). We do not have any clear physiopathological explanation, and this result would require to be confirmed in other studies, since it could also be linked to a lack of power of our study. In the literature, other reported risk factors for recurrence of esophageal carcinoma are multifocal tumors or multiple lugol-voiding areas (12,14,20). We did not specifically analyse in details the results of lugol staining and the retrospective design of the study (hampering potential review of images or videos, which are lacking in an important number of medical charts) is clearly an important limit to assess this parameter. Lastly, in our study, 16 patients (21%) received additional treatment during the same endoscopic procedure with argon plasma destruction of macroscopic residues. To our knowledge these complementary techniques have not been evaluated in comparative studies.

Another important result of our study is that the depth of infiltration ($\geq m3$) as well as the tumor location in the lower third of esophagus were important predictive factors for survival. Other studies have already described a relationship between invasion depth and overall survival. Indeed, invasion depth is correlated with the risk of lymph node involvement, which in turn affects overall survival (21). Invasion of deep margins is another well-established risk factor for SCC recurrence and survival (22). Surprisingly, in our study, 76% of patients with deep margin described as invaded had not recurred at the endpoint. Several hypotheses can be proposed to explain these results: firstly, coagulation by the snares might destroy remaining tumor cells in the depth of the resection area, especially when the lesion is confined to the mucosa. Secondly, the histological interpretation of margins invasion can be very challenging, in particular when the specimen is not optimally

oriented or in case of piece meal EMR. For these reasons, the histological report might underestimate the completeness of the 'real' resection performed in the SCC area. Finally, these patients are candidates for salvage treatment.

In our study, the overall 5-year survival rate was 57%, compared with 79.5 to 90.5% reported in the literature for squamous mucosal lesions, and it varies with the depth of invasion (23–26). This difference should be considered with caution since we examined m1 to sm3 tumors, and since our study was performed over a long period in which techniques have progressed. The specific mortality related to the progression of esophageal cancer in our study was 8%. These findings should be compared to the operative risk in the decision making of surgical treatment for patients with comorbidities. Postoperative mortality at 30 days is around 5% in referral centres who routinely perform esophagectomy (5). Six patients (8%) have had no follow up in our study and 5 (6%) have been lost of follow up during the five first years after treatment. Thereby, five years after treatment, 14.1% of the patients were lost of follow up, 28.2% dead and 57.3% in a care program. Indeed, these patients may not have received the appropriate surveillance. These missing data and the retrospective study design limit the impact of the results in clinical practice.

The EMR procedure and technical data also require further comments. Firstly, regarding the pre-therapeutic part of the procedure, endoscopic ultrasound aiming at classifying the lesion as 'usT1N0' before EMR was not systematically performed. In fact, the therapeutic impact of EUS is limited since only 20 MHz miniprbes can distinguish intramucosal (T1a) from submucosal (T1b) tumors (27,28). In contrast, a rigorous macroscopic examination classifying the lesion as '0-IIa' or '0-IIb' using the Paris classification, being less than 10 mm and having no sign for submucosal invasion is as effective as EUS to predict that the lesion is T1N0 in most cases. Regarding the EMR procedure itself, ECAR technique was used predominantly since it is the technique historically developed by Inoue et al. in 1993 (29). In our study, we did not find differences between ECAR and

MBM techniques, this latter being used in one third of our patients. This is in concordance with the results from a previous randomized trial comparing the two methods and demonstrating that they had the same technical success and complications rates. However, fragments were slightly bigger with ECAR as compared to MBM (20 versus 18 mm), but at the cost of longer and more expansive procedures (30). In practice, MBM seems more suitable for piece meal resection of extensive lesions (>10 mm), while ECAR should be limited to smaller lesions to be resected en bloc and ensuring better oncological margins. In our study, less than half of the tumors were resected in bloc. These results are comparable to those published by Esaki *et al.* (42.2%) for T1 tumors, most of which were less than 20 mm (14). One limit is that there were no lesions resected by endoscopic submucosal dissection (ESD) in our series, while nearly 10% of lesions were larger than 20 mm, and 60% larger than 10mm. En bloc resection for superficial esophageal SCC, is one of the main oncologic criteria. Recent European guidelines actually recommend endoscopic submucosal dissection as the first option, mainly to provide an en bloc resection with accurate pathology staging and to avoid missing important histological features. EMR may be considered in such lesions when they are smaller than 10 mm if en bloc resection can be assured (31). These guidelines were published after the last procedure of our study. Moreover, in our centres, the experience of endoscopic submucosal dissection is new and so far mostly practiced in superficial gastric or rectal tumors (recent experience for early cancer in Barrett's esophagus or esophageal SCC), which explains why these tumors were treated by piece meal EMR.

Two perforations (3%) occurred in our series. Most of the series have reported a rate of perforation between 0% and 3%, but up to 7% in others (9,17). The risk of perforation was highest with piece meal resection, compared to in bloc resection. One delayed bleeding (1%) was reported for a patient with numerous bleeding risk factors (cirrhosis with portal hypertension and curative anticoagulation treatment). Evolution was favourable after endoscopic haemostasis and blood cell transfusion. This rate is low since up to 10% of delayed bleeding have been reported in the

literature (10). Any way, identification of patients with risk factors could be useful for a better initial surveillance. Strictures occurred in 12% (n = 9) of patients. All occurred after piece meal resection and were treated by dilation. These figures are consistent with those published that relate a stenosis rate between 12% and 20% (10,32). Moreover, Ishihara *et al.* showed that a high number of fragments was a risk factor for post-EMR stenosis (15). If we refer to the risk of lymph node invasion, which is growing beyond m3 lesions, 40 patients (51%) could benefit from surgical salvage treatment. However, only 4 patients (5%) received this treatment in a first intent. Presumably the therapeutic strategy is more aggressive actually than it was in the past, and some patients were not eligible for esophagectomy. Thereby, chemo-radiation therapy was performed in 9 patients (12%) and brachytherapy in 3 (4%).

In summary, our study shows that EMR is a safe and effective treatment of esophageal SCC without involvement of *muscularis mucosae*. Long-term outcomes after EMR of esophageal SCC indicate that the overall survival is mainly associated with the depth of invasion and the tumor location in the esophagus. This original result has no clear physiopathological explanation at the moment. Recurrent and extended follow up is needed in order to check for subsequent local disease recurrence after initial treatment, even if in this population mortality is more related to comorbidities than to evolution of esophageal cancer.

REFERENCES

1. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EUROCORE-5. *Eur J Cancer*. 2015 Oct;51(15):2144–57.
2. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015 Mar 1;64(3):381–7.
3. Gavin AT, Francisci S, Foschi R, Donnelly DW, Lemmens V, Brenner H, et al. Oesophageal cancer survival in Europe: A EUROCORE-4 study. *Cancer Epidemiol*. 2012 Dec;36(6):505–12.
4. Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuning I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2004 Oct;30(8):869–76.
5. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1449–72.
6. McMillan RR, Berger A, Sima CS, Lou F, Dycoco J, Rusch V, et al. Thirty-day mortality underestimates the risk of early death after major resections for thoracic malignancies. *Ann Thorac Surg*. 2014 Nov;98(5):1769–74; discussion 1774–5.
7. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, Matsuura N, Matsui F, Ito T, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):544–51.
8. Shimizu M, Zaninotto G, Nagata K, Graham DY, Lauwers GY. Esophageal squamous cell carcinoma with special reference to its early stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Apr;27(2):171–86.
9. Yoshii T, Ohkawa S, Tamai S, Kameda Y. Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell cancer invading muscularis mucosa and submucosal layer. *Dis Esophagus*. 2013 Jul 1;26(5):496–502.
10. Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae--a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):779–83.
11. Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Huijsmans J, et al. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):30–5.
12. Katada C, Muto M, Manabe T, Ohtsu A, Yoshida S. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(2):219–25.
13. Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, Souquet JC, Napoléon B, Scoazec JY, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):24–9.

14. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, Nakamura S, Umeno J, Koga H, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):41–5.
15. Ishihara R, Iishi H, Takeuchi Y, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, et al. Local recurrence of large squamous-cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection. *Gastrointest Endosc*. 2008 May;67(6):799–804.
16. Wheeler JB, Reed CE. Epidemiology of esophageal cancer. *Surg Clin North Am*. 2012 Oct;92(5):1077–87.
17. Ciocirlan M, Lapalus M, Hervieu V, Souquet J, Napoléon B, Scoazec J, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):24–9.
18. Dubuc J, Legoux J-L, Winnock M, Seyrig J-A, Barbier J-P, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy*. 2006 Jul;38(7):690–5.
19. Rossini ARAL, Hashimoto CL, Iriya K, Zerbini C, Baba ER, Moraes-Filho JPP. Dietary habits, ethanol and tobacco consumption as predictive factors in the development of esophageal carcinoma in patients with head and neck neoplasms. *Dis Esophagus*. 2008 Jun;21(4):316–21.
20. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2009 Apr;41(4):304–9.
21. Ancona E, Rampado S, Cassaro M, Battaglia G, Ruol A, Castoro C, et al. Prediction of Lymph Node Status in Superficial Esophageal Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3278–88.
22. Esaki M, Matsumoto T, Hirakawa K, Nakamura S, Umeno J, Koga H, et al. Risk factors for local recurrence of superficial esophageal cancer after treatment by endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):41–5.
23. Ishihara R, Tanaka H, Iishi H, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, et al. Long-term outcome of esophageal mucosal squamous cell carcinoma without lymphovascular involvement after endoscopic resection. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2166–72.
24. Pech O, Gossner L, May A, Vieth M, Stolte M, Ell C. Endoscopic Resection of Superficial Esophageal Squamous-Cell Carcinomas: Western Experience. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1226–32.
25. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, Matsuura N, Matsui F, Ito T, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):544–51.
26. Katada C, Muto M, Momma K, Arima M, Tajiri H, Kanamaru C, et al. Clinical outcome after endoscopic mucosal resection for esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis

- mucosae--a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy*. 2007 Sep;39(9):779–83.
27. Tio TL, Coene PP, den Hartog Jager FC, Tytgat GN. Preoperative TNM classification of esophageal carcinoma by endosonography. *Hepatogastroenterology*. 1990 Aug;37(4):376–81.
 28. Chemaly M, Scalone O, Durivage G, Napoleon B, Pujol B, Lefort C, et al. Miniprobe EUS in the pretherapeutic assessment of early esophageal neoplasia. *Endoscopy*. 2008 Jan;40(1):2–6.
 29. Inoue H, Takeshita K, Hori H, Muraoka Y, Yoneshima H, Endo M. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions. *Gastrointest Endosc*. 1993 Feb;39(1):58–62.
 30. Pouw RE, van Vilsteren FGI, Peters FP, Herrero LA, ten Kate FJW, Visser M, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap versus multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2011 Jul;74(1):35–43.
 31. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829–54.
 32. Zhang Y, Boerwinkel D, He S, Weusten B. Prospective feasibility study on the use of multiband mucosectomy for endoscopic resection of early squamous neoplasia in the esophagus. *Endoscopy*. 2013;45:167–73.

9 SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM : ETCHEPARE

PRENOM : Nicolas

Titre de Thèse : Résection endoscopique des cancers superficiels de l'œsophage : résultats d'une étude sur 139 patients

RESUME

Introduction : La prise en charge précoce des cancers de l'œsophage est un élément pronostique majeur. La résection endoscopique des lésions superficielles semble efficace et peu morbide, mais a été peu évaluée en dehors de centres experts, notamment en Europe.

Objectifs : Evaluer la morbidité et l'efficacité des mucosectomies œsophagiennes aux CHU de Nantes et Brest, depuis leur mise en place.

Résultats : Trois complications graves (2%) sont survenues ce qui est comparable aux données des centres experts. La survie globale à 5 ans était de 71% (IC 95% : 45%-86%) pour les adénocarcinomes et de 57% (IC 95% : 40%-70%) pour les carcinomes épidermoïdes. La localisation dans le tiers inférieur de l'œsophage ou l'envahissement de la musculaire muqueuse étaient des facteurs de mauvais pronostic du carcinome épidermoïde.

Conclusion : La résection par mucosectomie endoscopique œsophagienne est maîtrisée aux CHU de Nantes et Brest. Alors que la mucosectomie monofragmentaire semble être la technique de choix pour les lésions de petite taille, sa place par rapport à la dissection sous-muqueuse pour les plus grandes lésions reste à définir.

MOTS-CLES

Cancer superficiel de l'œsophage, mucosectomie endoscopique, complications, survie