

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-145

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gastro-entérologie et Hépatologie

Par

Marine VERDIER

Née le 21 Avril 1991 à Barbezieux

Présentée et soutenue publiquement le *30 Septembre 2019*

**ENDOSCOPIC MANAGEMENT OF SUPERFICIAL ESOPHAGEAL CANCERS IN
2019: PRELIMINARY RESULTS FROM A MULTICENTRIC PROSPECTIVE STUDY**

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Nicolas CHAPELLE

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Tu me fais l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour ton encadrement et ton enseignement en endoscopie digestive au cours de ces 4 années d'internat. Tes qualités humaines font de toi un médecin toujours accessible. Ton enthousiasme pour tout ce qui a attiré à l'endoscopie digestive a su être communicatif.

Sois assuré de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Nicolas CHAPELLE

Merci de ton encadrement pour ce travail de thèse.

Ton implication dans ce projet et ta persévérance pour mener à bien cette étude m'ont permis de pouvoir travailler sur ce sujet. L'encadrement et les conseils que tu m'as fournis tout au long de ce travail m'ont beaucoup aidé dans la rédaction de cette thèse.

Merci également pour le demi semestre passé ensemble, qui fut loin d'être triste. Quoique, ton humour était parfois difficile à cerner !

Sois assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Madame la Professeure Tamara MATYSIAK

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre enseignement, notamment en oncologie digestive, et tous ces cours en anglais le mercredi matin : vous avez su éveiller notre curiosité en matière de publications en oncologie digestive.

Soyez assurée de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Madame la Professeure Céline BOSSARD

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci d'avoir su m'expliquer avec simplicité les bases concernant l'anatomopathologie de l'oesophage. C'est une chance pour nous de pouvoir bénéficier de votre expertise en matière de pathologies digestives.

Soyez assurée de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Nicolas MUSQUER

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ton enseignement en endoscopie digestive, ta disponibilité et la patience dont tu sais faire preuve face à des internes peu expérimentés.

Ce dernier semestre d'internat pendant lequel tu étais mon PH référent fut un des plus agréables.

Sois assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Un grand merci à tous celles et ceux ayant collaboré de près ou de loin à l'élaboration de ce projet.

Je tiens à remercier particulièrement le Pr Emmanuel CORON, le Dr Jean-Baptiste CHEVAUX du CHU de Nancy, le Docteur Ulriikka CHAPUT de l'hôpital Saint Antoine à Paris, le Dr Sami HAKIM du CHU d'Amiens, le Dr Stéphane KOCH du CHU de Besançon, le Dr Maximilien BARRET de l'hôpital Cochin à Paris, le Dr Mathieu PIOCHE du CHU de Lyon, le Dr Gabriel RAHMI de l'hôpital européen Georges-Pompidou à Paris, le Dr Geoffroy VANBIERVLIET du CHU de Nice, le Docteur Timothée WALLENHORST du CHU de Rennes et le Dr Marc

WANGERMEZ du CHU de Poitiers. Merci d'avoir pris le temps de vous intéresser à ce projet et d'avoir inclus des patients dans cette étude.

Merci également aux attaché(e)s de recherche clinique qui font un travail de fourmi pour permettre de mener à bien ce type de projet. Iva et Stéphanie, merci pour votre implication.

Aux médecins du service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Nantes, merci pour votre accompagnement lors de mes premiers pas d'interne dans cette spécialité. L'enseignement que j'ai pu recevoir à vos côtés pendant ces 4 années d'internat fut précieux, quel que soit l'heure du jour ou de la nuit.

A l'ensemble de l'équipe d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Nantes, les infirmières, les aides soignantes, les cadres qui m'ont vu progresser au fil de ces 4 années, elles et ils sont toujours de bons conseils : vous êtes toujours là lors des situations difficiles mais aussi dans les moments de joie. Merci également aux infirmières d'endoscopie pour leur patience et leurs encouragements en toutes circonstances (40 biopsies ? Même pas peur !). Merci aussi aux équipes de nuit pour toutes ces gardes, souvent trop longues mais qui se finissaient toujours dans la bonne humeur.

A l'équipe de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Nantes : merci de votre accueil, vous m'avez énormément appris. Ce fut un bel aperçu de cette spécialité médicale même si un semestre passe très vite. La bonne humeur que vous savez dégager malgré des moments parfois difficiles est admirable.

A l'équipe d'Hépatogastro-entérologie du CH de Cholet : ce semestre parmi vous fut riche d'enseignement. On se sent grandi après 6 mois passés avec vous.

A mes co-internes et anciens co-internes, Sarah, Matthieu, Grégoire, Annie, Ludo, Paul, Raphaël, Maeva, Marion, Catherine, Alix, Orianne, Astrid, Elise, Miloud, Laure, Lucie, Hannah, Quentin, Astrid, Juliette, Pierrine, Margaux, Samuel, Hugo, Victor avec lesquels nous avons partagés des moments de joie mais parfois aussi quelques galères.

Nous nous sommes construits et avons grandi pour certains les uns à côté des autres. Vous avez su rendre les fins de journées plus joyeuses, surtout lorsqu'elles se terminaient autour d'un verre ou d'une partie de fléchettes.

A mes amis d'autres spécialités et en dehors de l'hôpital, merci d'avoir su être présents de près ou de plus loin.

A ma famille et notamment à mes grands-parents pour la rigueur, le goût de l'effort et l'amour du travail bien fait qu'ils auront su m'inculquer. A Line, ma marraine, qui a toujours été présente et que je remercie pour ses nombreuses relectures de thèse.

A mes parents, pour m'avoir permis de devenir ce que je suis. Vous m'avez toujours soutenue dans mes projets et encouragée pendant ces années d'études.

A Manu, le meilleur pour la fin. Tu es la plus belle rencontre que j'aurais faite sur les bancs de la fac. Merci de ton soutien constant durant ces longues d'études. Il nous reste encore des milliers de choses à vivre ensemble et je suis sûre que le meilleur reste à venir.

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des figures.....	9
Table des tableaux.....	10
Liste des abréviations.....	11
Partie I : revue de la littérature.....	12
Introduction.....	13
I. Œsophage normal et cancer oesophagien.....	14
A. Rappels anatomiques, anatomopathologiques et endoscopiques de l'œsophage normal.....	14
B. Définition d'un cancer superficiel de l'œsophage.....	16
C. Physiopathologie du cancer de l'œsophage.....	17
1. L'adénocarcinome oesophagien.....	17
a. Epidémiologie.....	17
b. Facteurs de risque et carcinogénèse.....	17
i. L'endobrachyoesophage.....	17
ii. Autres facteurs de risque.....	19
c. Dépistage des adénocarcinomes oesophagiens et de l'EBO.....	20
i. Indications de dépistage de l'endobrachyoesophage.....	21
ii. Modalités de dépistage de l'endobrachyoesophage.....	21
d. Rythme de surveillance de l'endobrachyoesophage.....	22
2. Le carcinome épidermoïde.....	27
a. Epidémiologie.....	27
b. Facteurs de risque et carcinogénèse du carcinome épidermoïde.....	27
c. Dépistage du carcinome épidermoïde.....	29
D. Epidémiologie.....	29
1. Données mondiales.....	29
2. Données Européennes.....	30
3. Données Françaises.....	31
4. Données concernant les cancers superficiels de l'œsophage.....	32
E. Diagnostic des lésions superficielles de l'oesophage.....	33

F. Bilan d'extension des cancers oesophagiens.....	34
G. Classifications utilisées dans le cancer de l'œsophage.....	36
1. Localisation.....	36
2. Classification écho-endoscopique.....	36
3. Classification histopathologique pTNM.....	37
4. Classification de Paris.....	40
5. Classification histologique japonaise.....	40
6. Classification japonaise des boucles papillaires intra-papillaires (IPCL) des carcinomes épidermoïdes.....	41
7. Critères BLINC pour les adénocarcinomes.....	46
II. Les traitements.....	49
A. Résection curative.....	49
1. Définitions.....	49
2. Particularités pour l'adénocarcinome.....	51
3. Particularités pour le carcinome épidermoïde.....	51
B. La mucosectomie endoscopique.....	53
1. Définition et description.....	53
2. Résultats et complications de la mucosectomie endoscopique.....	54
C. La dissection sous muqueuse.....	55
1. Définition et description.....	55
2. Résultats et complications de la dissection sous muqueuse.....	55
D. Traitements complémentaires.....	56
1. Traitements complémentaires de l'endobrachyoesophage résiduel.....	56
a. Résections endoscopiques.....	56
b. Radiofréquence.....	57
c. Electrocoagulation au plasma argon.....	58
d. Photothérapie dynamique.....	59
e. Cryothérapie.....	59
2. Radiofréquence.....	60
3. Cryothérapie.....	60
4. Chirurgie.....	60
a. Indications.....	60

b. Modalités.....	61
5. Radio-chimiothérapie.....	62
E. Synthèse des recommandations.....	63
1. Pour le carcinome épidermoïde.....	63
2. Pour l'adénocarcinome.....	64
F. Surveillance.....	66
Part II: original article.....	68
Statement of superficial esophageal cancers treated by endoscopy: a French multicenter prospective study.....	69
Introduction.....	69
Patients and methods.....	70
Study design.....	70
Endoscopic procedure.....	70
Follow-up.....	71
Outcomes and statistical analysis.....	71
Ethics.....	71
Results.....	72
Patients' characteristics.....	72
Primary outcome: lesion's characteristics	72
Secondary outcomes.....	73
Adequation between proposed and effective management.....	73
R0 curative resection rates depending on endoscopic treatment.....	74
Early and delayed complications rates.....	75
Symptoms and quality of life before and after treatment.....	76
Discussion.....	77
Conclusion.....	79
Tables.....	80
Bibliography.....	88
Appendices.....	96
Abstract.....	103

Table des figures

Figure 1 : Rapports anatomiques de l'œsophage vu de face.

Figure 2 : Aspect endoscopique normal de la muqueuse œsophagienne (A) et de la ligne Z (B).

Figure 3 : Classification de Prague.

Figure 4 : Conduite à tenir en cas de dysplasie indéterminée.

Figure 5 : Conduite à tenir en cas de dysplasie de bas grade.

Figure 6 : Conduite à tenir en cas de dysplasie de haut grade.

Figure 7 : Classification de Paris des lésions superficielles du tube digestif.

Figure 8 : Schéma du réseau vasculaire superficiel de l'œsophage normal.

Figure 9 : Zones avasculaires de taille moyenne (A) et de grande taille (B).

Figure 10 : Aspect en BLI d'un EBO non néoplasique.

Figure 11 : Aspect en BLI d'un EBO néoplasique.

Figure 12 : Œsophagectomie subtotale par voie transthoracique (Intervention de Lewis-Santy) avec anastomose œsogastrique thoracique.

Figure 13 : Œsophagectomie totale avec anastomose cervicale.

Figure 14 : Algorithme de prise en charge en cas de carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage.

Figure 15 : Algorithme de prise en charge en cas d'adénocarcinome superficiel de l'œsophage.

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification écho-endoscopique pré-thérapeutique de To (1990).

Tableau 2 : Classification TNM selon la 8^{ème} édition de la classification AJCC de 2017.

Tableau 3 : Regroupement des tumeurs œsophagiennes en stades selon la 8^{ème} édition de la classification AJCC de 2017.

Tableau 4 : Risque d'atteinte sous muqueuse en fonction de la classification de Paris.

Tableau 5 : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction de la classification histologique japonaise.

Tableau 6 : Classification Japonaise des boucles capillaires intra-papillaires (IPCL).

Tableau 7 : Critères BLINC.

Tableau 8 : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction de l'envahissement pariétal tumoral, selon le type histologique.

Table 9: Patients demographic characteristics at baseline.

Table 10: Lesions characteristics in endoscopy.

Table 11: Type of endoscopic treatment according to histological types.

Table 12: Management of patients before and after endoscopic resection.

Table 13: Histological characteristics of lesions.

Table 14: Curative resection rates according to histological type and endoscopic treatment.

Table 15: Reasons of non-curative resection.

Table 16: Management after non-curative resection.

Table 17: Complications per patients after endoscopic resection.

Table 18: Complication rates according to histological type and endoscopic treatment.

Table 19: Means and comparisons of questionnaires scores before and after endoscopic resection

Liste des abréviations

EBO : endobrachyœsophage

TEP : tomographie par émissions de positons

TNM : Tumor, Node, Metastasis

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

IPCL : Intrapapillary capillary loops

NBI : Narrow Band Imaging

BLINC : Blue Light Imaging for Barrett's Neoplasia Classification

BLI : Blue Light Imaging

ORL : Oto-Rhino-laryngologie

SCC : Squamous cell carcinoma

EA : Esophageal adenocarcinoma

GERD : GastroEsophageal Reflux Disease

BE : Barrett's esophagus

SEC : Superficial esophageal cancer

EMR : Endoscopic mucosal resection

ESD : Endoscopic submucosal dissection

GRAPHE : Groupe de Recherche et d'Action des Praticiens Hospitaliers en Endoscopie

SF-36 : 36-item Short Form Health Survey questionnaire

RDQ : Reflux Disease Questionnaire

CPP : Committee for the Protection of Persons

ENT : Ear, Nose and Throat

EUS : Endoscopic ultrasound

LCI : Linked-Color Imaging

BING : Barrett's International NBI Group

Partie I : revue de la littérature

Introduction

Le cancer de l'œsophage est le septième cancer le plus fréquent en terme d'incidence dans le monde (1).

Il existe deux types histologiques prédominants de cancers de l'œsophage : le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Au niveau mondial, le carcinome épidermoïde reste le plus fréquent, en raison de l'intoxication alcool-tabagique et des facteurs alimentaires. Néanmoins, aux Etats Unis et en Europe, on assiste à une inversion de tendance épidémiologique : l'incidence de l'adénocarcinome œsophagien est plus élevée que celle du carcinome épidermoïde, en raison de facteurs de risques spécifiques comme le surpoids, l'obésité et surtout l'endobrachyœsophage (EBO).

Quel que ce soit le type histologique, ce cancer est de mauvais pronostic avec presque autant de décès que de cas incidents. Bien que la survie globale à 5 ans soit en légère augmentation, elle n'était estimée qu'à 15% en 2007, tous stades confondus (2), en raison d'un stade au diagnostic avancé. En revanche, diagnostiqué et pris en charge précocement, le pronostic est excellent chez les patients pouvant bénéficier d'une résection curative (3). Dans les centres experts asiatiques, les taux de survie globale à 5 ans avoisinaient les 90% après résection curative, taux similaires à ceux après exérèse chirurgicale. De plus, la mortalité et la morbidité après endoscopie thérapeutique étaient moindres que celles de la chirurgie (4).

En France, le cancer de l'œsophage est peu fréquent et seulement une minorité est diagnostiquée à un stade précoce. Il existe donc peu d'études concernant la prise en charge de ces cancers superficiels et notamment les techniques de résection endoscopiques. Les pratiques de prise en charge et de surveillance des lésions œsophagiennes diffèrent selon les endoscopistes, malgré l'élaboration récente de recommandations européennes pour ces lésions œsophagiennes (5).

L'objectif de cette étude Française multicentrique est de faire un état des lieux sur la prise en charge des néoplasies œsophagiennes superficielles (dysplasie de haut grade ou cancer).

I. Oesophage normal et cancer oesophagien

A. Rappels anatomiques, anatomopathologiques et endoscopiques de l'oesophage normal

L'oesophage représente une des premières parties du tube digestif, située entre le pharynx et l'estomac et permet la propulsion du bol alimentaire de la bouche vers l'estomac. Il traverse successivement le cou, le thorax puis l'abdomen. Il est délimité en haut par la bouche œsophagienne ou bouche de Killian (zone du sphincter supérieur de l'oesophage), située en regard de la sixième vertèbre cervicale (C6). Il se termine en bas par le cardia, zone de transition avec l'estomac, en regard de la douzième vertèbre thoracique (T12). (**Figure 1**)

Il est communément divisé en 3 portions (6):

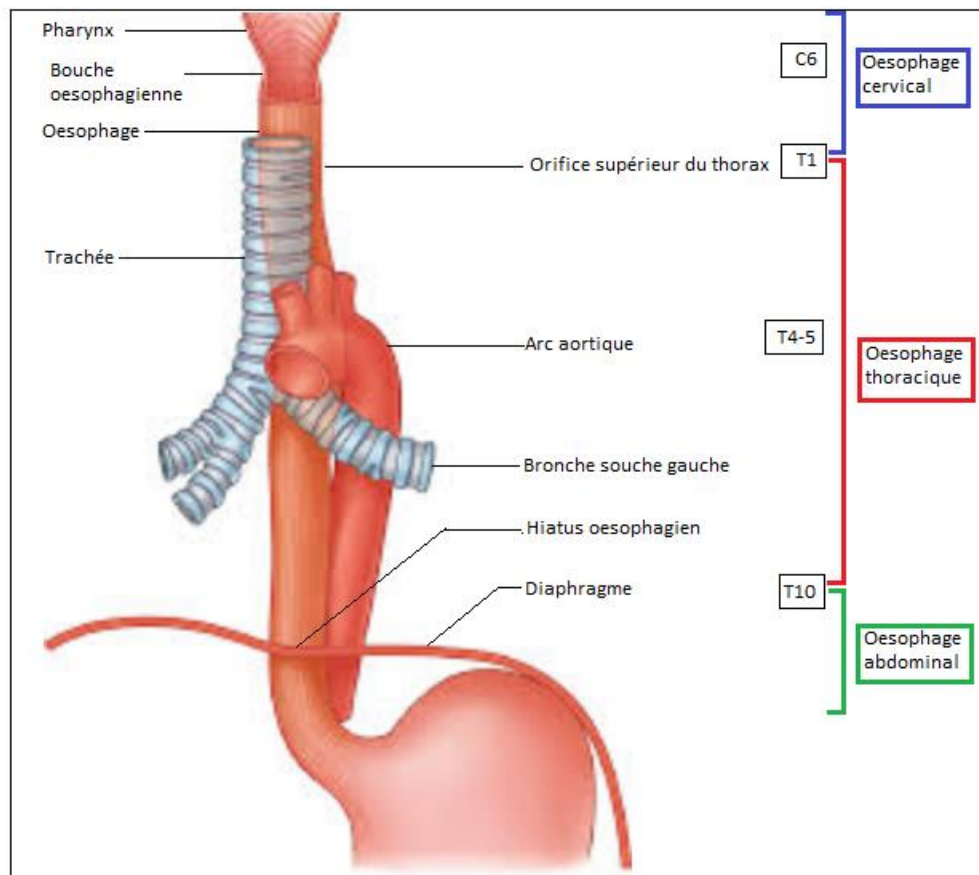


Figure 1 : Rapports anatomiques de l'oesophage vu de face. D'après (6)

-l'œsophage cervical, étendu du bord inférieur du cartilage cricoïde, à la suite du pharynx, jusqu'à l'entrée dans le thorax à hauteur de la première vertèbre thoracique (T1) au niveau du creux sus-sternal, vers 18-19 cm des arcades dentaires et situé en arrière de la trachée ;

-l'œsophage thoracique, situé entre la deuxième (T2) et la dixième vertèbre thoracique (T10), de l'entrée dans le thorax et traversant le diaphragme via le hiatus œsophagien, à hauteur de la dixième vertèbre thoracique.

-l'œsophage abdominal, limité par le hiatus œsophagien en haut et la jonction œsogastrique en bas, à environ 40 cm des arcades dentaires. En France, la jonction œsogastrique est définie comme étant le sommet des plis longitudinaux gastriques, passant à travers l'orifice hiatal. La démarcation entre la muqueuse œsophagienne épidermoïde, rose pâle, et la muqueuse gastrique glandulaire, orangée, constitue la ligne Z (**Figure 2**).

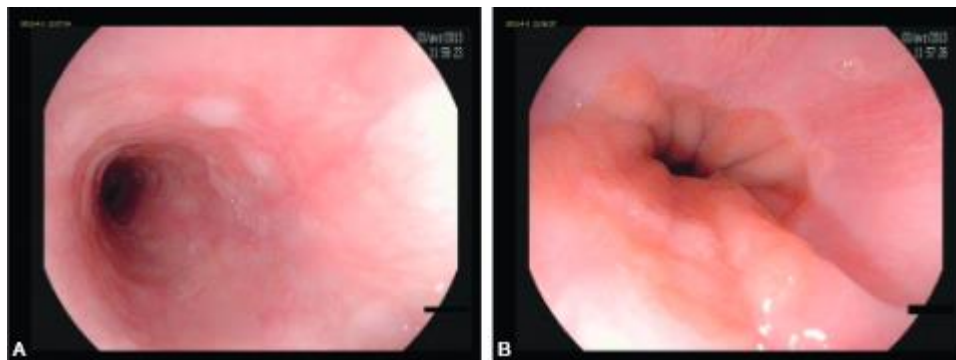


Figure 2 : Aspect endoscopique normal de la muqueuse œsophagienne (A) et de la ligne Z (B). D'après (6).

La paroi œsophagienne comprend de l'intérieur à l'extérieur les couches suivantes, communes à l'ensemble du tractus digestif : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et l'adventice.

La muqueuse œsophagienne est constituée de dedans en dehors :

-d'un épithélium malpighien non kératinisé pluristratifié. La couche basale de cet épithélium est la zone de régénération des cellules épithéliales ;

-d'un chorion ou lamina propria, contenant des glandes muco-sécrétantes, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ;

-d'une musculaire muqueuse ou muscularis mucosae, formant une fine couche de cellules musculaires lisses.

La sous-muqueuse est formée de tissu conjonctif. Elle contient quelques glandes muco-sécrétantes, des vaisseaux et le plexus de Meissner. Ce dernier appartenant au système nerveux entérique, qui fait lui-même partie du système nerveux autonome, contrôle la sécrétion muqueuse. L'injection de soluté dans la sous-muqueuse permet son décollement de la muqueuse et la résection de lésions superficielles.

La musculature comprend deux couches de cellules musculaires lisses : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, qui sont séparées par le plexus myentérique d'Auerbach, à l'origine du péristaltisme œsophagien. Au niveau du haut œsophage, la couche longitudinale externe comporte aussi des cellules musculaires striées. En endoscopie, la couche musculaire circulaire interne est formée de fibres blanches, circulaires. Lorsque cette couche est franchie, la couche longitudinale apparaît sous la forme de fibres musculaires blanches perpendiculaires aux précédentes.

L'adventice, ou séreuse, est composée d'une couche conjonctive externe, fibreuse, riche en cellules adipeuses et permet de solidariser l'œsophage aux autres organes médiastinaux. Sur la petite portion d'œsophage intra-abdominal, il s'agit du péritoine viscéral.

B. Définition d'un cancer superficiel de l'œsophage

Un cancer de l'œsophage est dit superficiel, quel que soit son type histologique, lorsqu'il atteint la muqueuse ou la sous-muqueuse, indépendamment du statut ganglionnaire (7). Le risque d'envahissement ganglionnaire est étroitement lié à la profondeur d'infiltration et diffère en fonction du type histologique, les carcinomes épidermoïdes ayant un tropisme ganglionnaire plus fort. Le risque d'envahissement ganglionnaire dépend aussi de la taille de la lésion, de son aspect endoscopique macroscopique et de critères anatomo-pathologiques qualitatifs et quantitatifs.

C. Physiopathologie du cancer de l'oesophage

1. L'adénocarcinome oesophagien

a. Epidémiologie

En parallèle d'une diminution de l'incidence des carcinomes épidermoïdes, il a été constaté une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes, notamment en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, où ce type histologique est devenu le plus fréquent (8).

Selon les données de la cohorte Cancer Incidence in Five Continents Vol. X (CI5X), en 2012, 456 000 personnes ont développé un cancer de l'oesophage, dont 398 000 étaient des carcinomes épidermoïdes, seulement 52 000 des adénocarcinomes et 6 000 des carcinomes autres. L'incidence des adénocarcinomes était estimée à 0.7 pour 100 000 et était plus importante chez les hommes que chez les femmes (9).

Le pronostic de ce cancer, tous stades confondus, reste défavorable, avec des taux de survie à 5 ans estimés entre 10 et 30% (10). Cependant, dans une grande série rétrospective de 2008, le traitement endoscopique de 61 lésions en dysplasie de haut grade et 288 adénocarcinomes avec envahissement muqueux permettait d'obtenir des taux de réponse complète de 96.6% et de survie à 5 ans de 84%. Seulement 3.7% de ces lésions nécessitaient un recours à la chirurgie. Les facteurs de risque associés à la récurrence étaient la résection en pièce meal, un EBO long, l'absence de traitement de l'EBO restant, une durée de plus de 10 mois avant réponse complète et la présence de plusieurs lésions néoplasiques (11).

b. Facteurs de risque et carcinogénèse

i. L'endobrachyoesophage

L'endobrachyoesophage est le seul facteur de prédisposition connu à l'adénocarcinome oesophagien, permettant d'identifier les patients à haut risque.

Appelé également oesophage de Barrett, l'EBO correspond à une métaplasie glandulaire du bas oesophage. Son diagnostic se fait lorsqu'il existe une ascension de la ligne Z d'au moins un centimètre par rapport à la limite supérieure des plis gastriques, circulaire ou en

languette, d'aspect rosé. L'examen anatomopathologique permet de confirmer la présence d'une métaplasie intestinale, soit le remplacement de l'épithélium malpighien stratifié par un épithélium glandulaire cylindrique, contenant un contingent de cellules caliciformes (12). L'EBO doit être décrit selon la classification endoscopique de Prague, utilisant la lettre C pour l'extension circonférentielle de celui-ci et M pour son extension maximale, à partir de la jonction œsogastrique (**Figure 3**). De cette classification découle le rythme de surveillance et l'évaluation de l'efficacité des traitements.

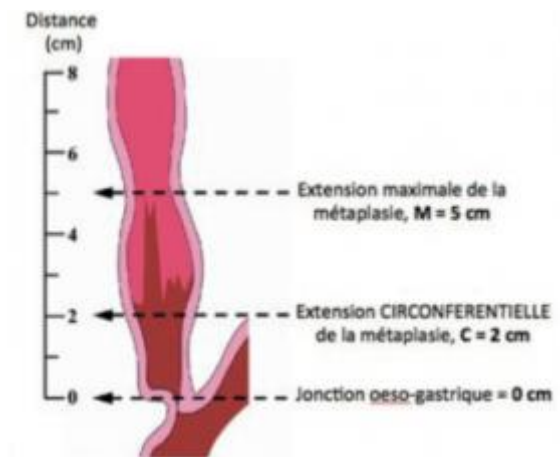


Figure 3 : Classification de Prague. D'après (13).

Concernant la physiopathologie de l'EBO, il est supposé que l'épithélium malpighien soit progressivement détruit, sur plusieurs années, du fait d'agressions répétées par le reflux gastrique acide et biliaire, induisant une réaction inflammatoire. L'origine des cellules de l'EBO n'est pas bien connue. Il semblerait que lorsque l'épithélium est réparé, des cellules immatures présentes dans l'œsophage, dont l'objectif est de faire cicatriser l'œsophage, se différencient en cellules glandulaires. Une des autres hypothèses émises est l'existence de cellules souches au niveau du cardia ou de la ligne Z, qui migreraient vers la zone cicatricielle (14). Dans ce nouvel épithélium, des facteurs de croissance non régulés, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs comme TP 53 ou l'activation de facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF (15), contribueraient au processus de carcinogénèse.

Le développement d'un adénocarcinome œsophagien se fait progressivement via la séquence métaplasie, dysplasie de bas grade puis haut grade, avant évolution vers un cancer (16).

Le risque de survenue d'un cancer sur EBO dépend principalement de deux critères : la longueur de l'EBO et le degré de dysplasie en son sein.

Concernant la longueur, il a été montré que les EBO « ultra-courts », inférieurs à 1 cm n'avaient aucun potentiel dégénératif (17). Le risque est faible lorsqu'il s'agit d'un EBO court, mesurant moins de 3 cm et est estimé à 0.19 % par an. La longueur de l'EBO non dysplasique est proportionnellement corrélée au risque de progression cancéreuse (18,19).

Concernant le degré de dysplasie, le risque de dégénérescence d'un EBO sans dysplasie est faible, estimé à 0.33% par an (19). Dans une méta-analyse de 24 études, l'incidence annuelle de survenue d'un adénocarcinome et d'un adénocarcinome et/ou d'une dysplasie de haut grade, chez les patients ayant une dysplasie de bas grade, était respectivement de 0.54% (IC95%, 0.32-0.76) et de 1.73% (IC95%, 0.99-2.47) (20). Chez les patients ayant une dysplasie de haut grade non traitée, le taux d'incidence de l'adénocarcinome était de 6.58 pour 100 patients-années (IC 95%, 4.97-8.19) (21), survenant entre 1.5 et 7 ans après le diagnostic.

Les estimations du risque d'évolution vers un adénocarcinome sont hétérogènes, dépendantes de la méthodologie des études et de la variabilité de lecture anatomopathologique des biopsies. Ce risque est évalué entre 0.5 et 13% par an en cas de dysplasie de bas grade et entre 5 et 20% par an en cas de dysplasie de haut grade (21).

ii. Autres facteurs de risque

Les autres facteurs associés au développement d'un adénocarcinome œsophagien sont le reflux gastro-œsophagien, le statut tabagique actuel ou sevré, le surpoids et l'obésité, favorisant eux-mêmes le reflux gastro-œsophagien, et de manière inconstante, une alimentation pauvre en fruits et légumes (22).

La consommation d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) permet de lutter efficacement contre le reflux gastro-œsophagien, qui est un facteur de risque de développer un EBO. Les IPP auraient également un effet sur la progression néoplasique de l'EBO, en ayant un rétrocontrôle négatif sur l'expression de la cyclooxygénase de type 2 (23), l'expression de cette dernière étant un marqueur de prolifération cellulaire et de dégénérescence pour

l'EBO. Il existe d'autres médicaments ayant un effet anti-cyclooxygénase de type 2 non spécifique, tel que l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'essai randomisé prospectif AspECT avait pour but d'évaluer l'efficacité des IPP et de l'aspirine, sur la mortalité globale, le risque de développer un adénocarcinome ou une dysplasie de haut grade. La prise d'IPP à fortes doses permettait de réduire la mortalité globale mais l'association ou non à l'aspirine n'avait pas d'impact sur ce critère composite (24).

Les patients ayant un adénocarcinome œsophagien auraient moins souvent une colonisation par *Helicobacter pylori* (25) : d'un point de vue physiopathologique, l'infection à *H. pylori* aurait un effet protecteur sur la survenue de ce cancer en induisant une gastrite, réduisant la production d'acidité et engendrant un reflux moins acide. En revanche, dans la conférence de consensus Maastricht V sur *H. pylori*, il est rappelé que l'infection à *H. pylori* est un facteur de risque pour les cancers gastriques distaux mais aussi pour les cancers gastriques proximaux. La plupart des études sur lesquelles repose cette affirmation ne distinguaient pas les adénocarcinomes développés sur EBO, les cancers de la jonction oeso-gastrique et les cancers du cardia. Cependant, dans les études où la distinction avait été faite, la prévalence de l'infection à *H. pylori* était la même (26).

L'augmentation d'incidence de l'adénocarcinome œsophagien dans les pays occidentaux pourrait donc s'expliquer par une progression de l'obésité, engendrant elle-même plus de reflux gastro-œsophagien, et possiblement par la diminution de l'incidence de l'infection chronique à *H. pylori*.

c. Dépistage des adénocarcinomes œsophagiens et de l'endobrachyoesophage

Il n'existe pas de dépistage en population générale de l'adénocarcinome œsophagien, compte tenu de sa trop faible incidence et d'un rapport coût efficacité trop faible. En revanche, l'EBO étant un facteur de prédisposition, il doit être dépisté en cas de facteurs de risque puis surveillé.

i. Indications de dépistage de l'endobrachyoesophage

La recherche d'un EBO doit être ciblée sur les sujets à risque, que sont les patients ayant un reflux gastro-œsophagien ancien évoluant depuis plus de 5 ans et un ou plusieurs facteurs de risques parmi :

- un âge supérieur ou égal à 50 ans
- l'ethnie caucasienne
- un antécédent au premier degré d'EBO ou d'adénocarcinome œsophagien.

Cependant, ces indications de dépistage sont imparfaites. En effet, beaucoup de patients asymptomatiques ont un EBO, avec un risque d'évolution cancéreuse : 95% des patients chez qui il est découvert un adénocarcinome œsophagien n'avaient pas de diagnostic préalable d'EBO (27) et 40% n'avaient pas de symptômes de reflux gastro-œsophagien. Enfin, l'EBO survient chez moins de 10% des patients ayant un reflux gastro-œsophagien.

En ce sens, des marqueurs non invasifs, tel que la Cytosponge™ sont en cours de développement (28) : il s'agit d'une capsule, reliée à un fil, avalée par le patient, se transformant en éponge une fois dans l'estomac ; quelques minutes après, cette dernière est retirée, afin de recueillir des cellules œsophagiennes qui seront analysées en histologie. Il s'y associe une détection immunohistochimique de marqueurs de l'EBO, comme le Trefoil Factor 3 (TFF3) (16). A l'avenir, ce type de techniques de détection pourrait permettre d'élargir le dépistage de l'EBO, d'une manière moins invasive et à plus faible coût.

ii. Modalités de dépistage de l'endobrachyoesophage

Pour les patients à risque, l'ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) recommande la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale de dépistage (5) sous anesthésie générale, avec un endoscope haute définition, en lumière blanche. L'examen endoscopique à la recherche de dysplasie doit comprendre :

- l'extension de l'EBO selon la classification de Prague.
- un examen minutieux systématisé par quadrant, d'une minute par centimètre d'EBO (29).

- la description de toute anomalie de relief, de couleur ou de désorganisation vasculaire visible en son sein, de sa taille, de sa localisation par rapport aux arcades dentaires et sur les aiguilles d'une montre, de son aspect macroscopique selon la classification de Paris.

- l'association ou non d'une œsophagite, selon la classification de Los Angeles.

- la localisation des biopsies effectuées par rapport aux arcades dentaires et leur nombre.

- des photographies d'une part des repères définissant l'endobrachyœsophage, et d'autre part des anomalies de relief, de couleur ou de vascularisation.

Il n'existe pour l'instant, pas de recommandations concernant la réalisation de chromoendoscopies mais elles peuvent aider au repérage de zones anormales, à cibler les biopsies et à délimiter les marges lésionnelles.

Les biopsies doivent être réalisées en fin d'examen, après inspection minutieuse de toute la muqueuse. Les biopsies ciblées sur anomalie visible de la muqueuse sont les plus rentables. Des biopsies à l'aveugle doivent aussi être réalisées selon le protocole de Seattle, tous les 2 cm dans les 4 quadrants du Barrett, en commençant au sommet des plis gastriques et jusqu'à la ligne Z. Elles doivent être mises dans des pots séparés, un pour chaque niveau de 2 cm. Dans le cas d'un EBO circulaire court de moins de 3 cm ou d'une languette d'EBO, les biopsies doivent être réalisées tous les centimètres.

d. Rythme de surveillance de l'endobrachyoesophage

La surveillance adéquate de l'œsophage de Barrett permet de réduire la mortalité liée aux adénocarcinomes : ces cancers sont diagnostiqués à un stade plus précoce que la population non dépistée, avec un recours aux traitements curatifs plus fréquent (30). Le risque de développer un adénocarcinome sur EBO augmente avec le degré de dysplasie.

La longueur de l'EBO est un facteur de risque de progression cancéreuse, dont découlent les recommandations européennes de surveillance (18). Les intervalles de réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale pour l'EBO non dysplasique, sous anesthésie générale de préférence, sont les suivants :

-ligne Z irrégulière ou EBO inférieur à 1 cm : pas de surveillance.

-extension maximale de l'EBO supérieure ou égale à 1 cm et inférieure à 3 cm : endoscopie œsogastroduodénale tous les 5 ans.

-extension maximale de l'EBO supérieure ou égale à 3 cm et inférieure à 10 cm : endoscopie œsogastroduodénale tous les 3 ans.

-extension maximale de l'EBO supérieure ou égale à 10 cm : le risque de dégénérescence carcinomateuse est égal à celui d'un EBO en dysplasie de bas grade. Le patient est à référer à un centre expert pour contrôle à 6 mois après traitement par IPP. En l'absence de dysplasie, un contrôle endoscopique devra être effectué à 1 an et s'il n'y a toujours pas de dysplasie, la surveillance pourra être espacée, calquée sur celle d'un EBO long non dysplasique de moins de 10 cm.

La mise en évidence d'une dysplasie sur les biopsies, quel que soit le degré et incluant le statut « indéfini pour la dysplasie », doit toujours faire l'objet d'une relecture par un anatomopathologiste expert de l'EBO. En effet, la présence fréquente d'une inflammation muqueuse associée rend difficile la classification de cette dysplasie et l'analyse architecturale. Dans tous les cas de dysplasie, il est recommandé d'appliquer la règle des 3R :

- 1) Répéter l'examen endoscopique par un opérateur entraîné
- 2) Refaire des prélèvements sauf en cas de lésion suspecte évidente
- 3) Faire Relire les lames par un anatomopathologiste expert.

En cas de statut « indéfini pour la dysplasie » (**Figure 4**), une nouvelle endoscopie œsogastroduodénale avec biopsies doit être réalisée 6 mois après optimisation du traitement par IPP avec une double lecture anatomopathologique :

-dans la majorité des cas, il n'existe pas de dysplasie. La surveillance est celle d'un EBO non dysplasique.

-en cas de statut restant « indéfini pour la dysplasie », la surveillance est aussi celle d'un EBO non dysplasique.

-en cas de dysplasie de bas grade, le patient doit être adressé en centre expert.

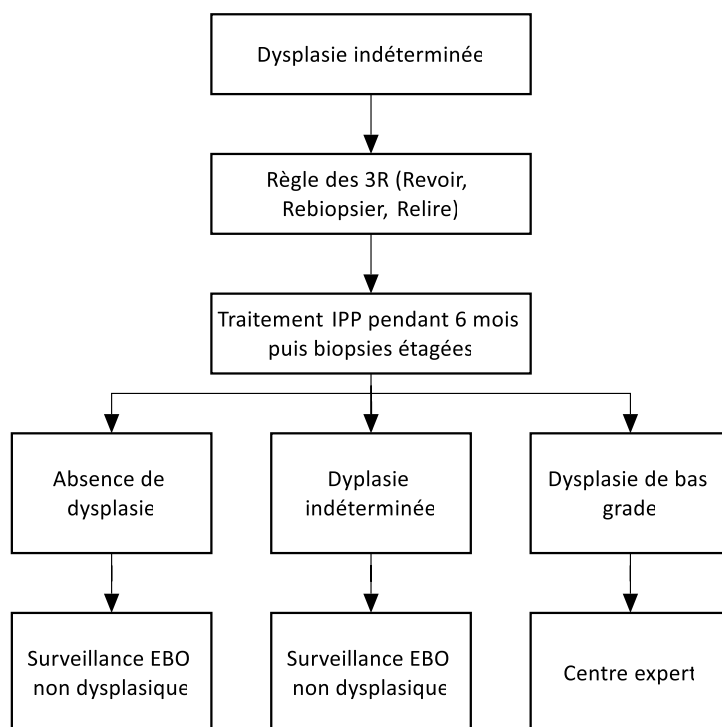


Figure 4 : Conduite à tenir en cas de dysplasie indéterminée. Légende : IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons ; EBO : Endobrachyoesophage.

En cas de dysplasie de bas grade sur les biopsies (**Figure 5**), une nouvelle endoscopie œsogastroduodénale doit être réalisée en centre expert après 6 mois de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons :

-soit il n'existe plus de dysplasie. La prochaine endoscopie œsogastroduodénale peut être réalisée 1 an plus tard. Après 2 endoscopies consécutives ne retrouvant plus de dysplasie, la surveillance peut être celle d'un EBO non dysplasique.

-soit la dysplasie de bas grade est confirmée : il s'agit d'une dysplasie de bas grade à haut risque puisqu'elle persiste dans le temps. Cette lésion est à risque d'évolution vers une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome.

Du fait de la grande variabilité inter-observateur dans l'interprétation des biopsies œsophagiennes, une double relecture par un anatomopathologiste expert de l'EBO permet de confirmer le diagnostic. Dans une étude, la réalisation d'une seconde lecture des lames histologiques étiquetées « dysplasie de bas grade » par un expert a permis de reclasser 85% de ces patients en EBO non dysplasique. Chez ces patients, l'incidence de survenue d'une dysplasie de haut grade ou d'un adénocarcinome n'était que de 0.49% par patient par an. En revanche, elle était de 13.4% par patient par an chez ceux dont la dysplasie de bas grade avait été confirmée (31).

Le développement de marqueurs non invasifs pourrait aider à prédire l'évolution des lésions dont la première lecture anatomopathologique est en faveur d'une dysplasie de bas grade. La présence de la protéine p53, détectée en immunohistochimie et produite par le gène suppresseur de tumeur TP53, semble être associée à un risque plus important d'évolution vers une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome (32). Ces méthodes ne sont pas utilisées en pratique courante à l'heure actuelle.

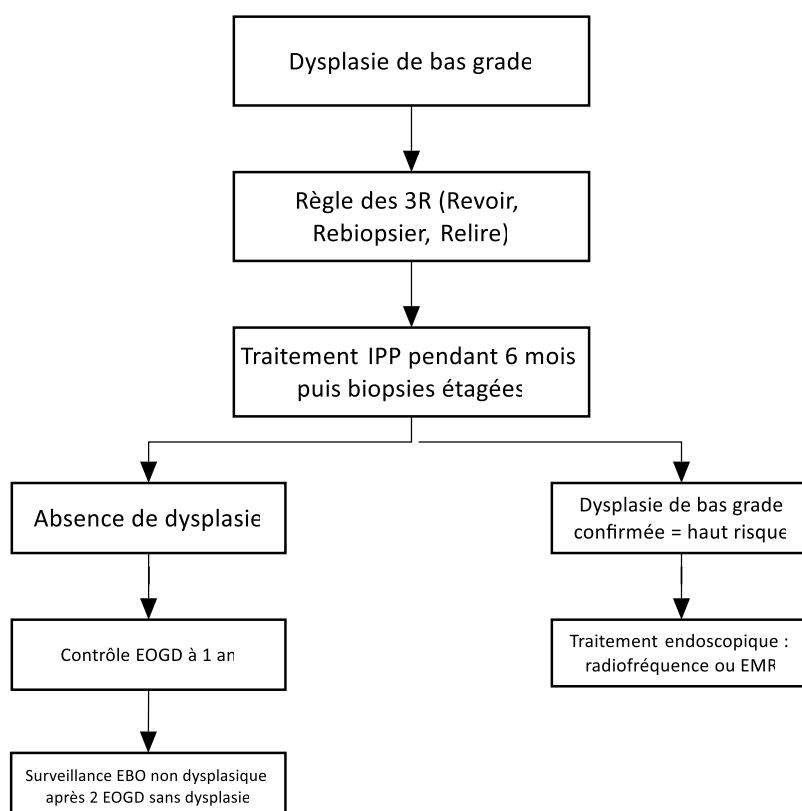


Figure 5 : Conduite à tenir en cas de dysplasie de bas grade. Légende : IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; EOGD : endoscopie œsogastroduodénale ; EBO : Endobrachyoesophage ; EMR : mucosectomie.

En cas de dysplasie de haut grade (**Figure 6**), le patient doit être adressé en centre expert pour réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale haute résolution permettant :

-la résection endoscopique de toute anomalie visible pour staging anatomopathologique.

-en l'absence d'anomalie visible, la réalisation de biopsies quadrantiques selon le protocole de Seattle. Si elles ne retrouvent pas de dysplasie, une endoscopie de contrôle doit être réalisée à 3 mois après optimisation du traitement par IPP. Si elles confirment la présence d'une dysplasie de haut grade en zone plane, un traitement endoscopique ablatif est recommandé.

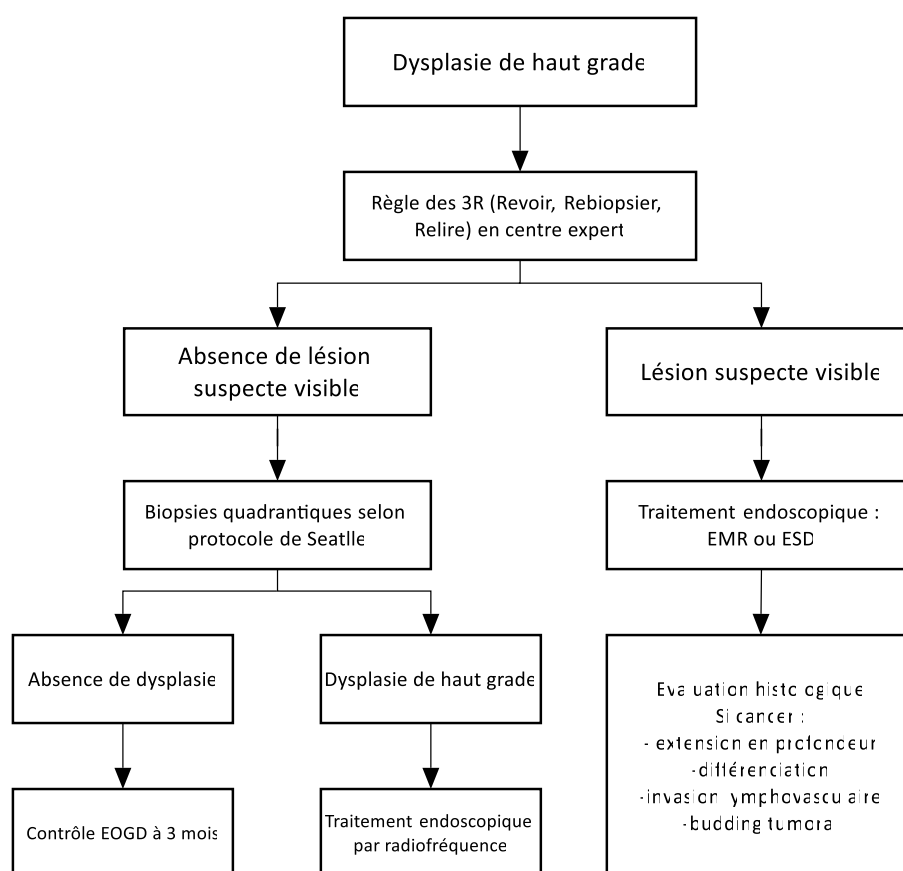


Figure 6 : Conduite à tenir en cas de dysplasie de haut grade. Légende : EOGD : endoscopie œsogastroduodénale ; EMR : mucosectomie ; ESD : dissection sous muqueuse.

Enfin, en cas de biopsies à l'aveugle en faveur d'un adénocarcinome, une nouvelle endoscopie doit être réalisée dans les meilleurs délais en centre expert.

2. Le carcinome épidermoïde

a. Epidémiologie

Malgré l'augmentation d'incidence de l'adénocarcinome dans les pays industrialisés, le carcinome épidermoïde reste le sous type histologique prédominant et représente 80% des cas. Les zones de forte incidence regroupent l'Asie centrale et de l'ouest, le sud de l'Afrique et l'Amérique du Sud, dans les régions peu développées. Dans ces zones à haut risque, 90% des cancers de l'œsophage sont des carcinomes épidermoïdes (8). Plus de la moitié des nouveaux cas annuels de carcinomes épidermoïdes surviennent en Chine (33) où ce type histologique reste majoritaire. En revanche, son incidence et sa prévalence diminuent franchement au profit des adénocarcinomes dans les pays occidentaux (33) et notamment en Europe, suite à la diminution de l'intoxication alcoolo-tabagique.

Il est plus fréquent chez l'homme que chez la femme, avec un âge moyen au diagnostic entre 60 et 70 ans (2). L'incidence chez les femmes est en augmentation du fait de consommations alcoolo-tabagiques similaires à celle des hommes.

En France, l'incidence du carcinome épidermoïde de l'œsophage est aussi en diminution, passant de 28.6 pour 100 000 personnes-années en 1979 à 6.4 pour 100 000 personnes-années en 2013 (34). Le pronostic de ce cancer est mauvais puisque la survie relative en France est de 13.9% à 5 ans, en raison d'un diagnostic tardif, d'une grande lymphophilie et des comorbidités liées au terrain éthylo-tabagique (2). Ce cancer est aussi de mauvais pronostic dans les pays asiatiques lorsqu'il est diagnostiqué à un stade avancé, mais la survie à 5 ans atteint plus de 85% en cas de lésion superficielle (34).

b. Facteurs de risque et carcinogénèse du carcinome épidermoïde

La physiopathologie du carcinome épidermoïde œsophagien est directement liée au contact de la muqueuse œsophagienne avec les facteurs carcinogéniques. Leurs effets néfastes sont augmentés lorsque la muqueuse est altérée, comme en cas d'achalasie (35), de syndrome de Plummer-Vinson, ou encore après radiothérapie thoracique ou œsophagite caustique (36).

Les principaux facteurs de risque sont le tabagisme et la consommation d'alcool, avec un effet synergique en cas d'association (37). Le tabagisme augmente entre trois et cinq fois le risque de carcinome épidermoïde comparé aux patients non-fumeurs. Le sevrage tabagique permet une diminution graduelle de ce risque, estimée à 66% 20 ans après sevrage (38). Une consommation excessive d'alcool, majore le risque de carcinome épidermoïde œsophagien, surtout dans les pays développés occidentaux (33).

Les autres facteurs prédisposants, mais dont le rôle est moins clair, sont les facteurs alimentaires, le statut socio-économique et l'hygiène.

Dans les pays à faibles revenus économiques comme certains pays d'Asie ou d'Afrique Subsaharienne, où le carcinome épidermoïde est le type histologique prépondérant, la consommation alcoolo-tabagique n'est pas le principal facteur de risque : on suppose qu'il s'agisse de facteurs alimentaires.

Les facteurs diététiques pouvant influencer la survenue d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage ont beaucoup été étudiés mais les résultats à ce sujet sont contradictoires. Il semblerait que le risque soit augmenté en cas de consommation importante de légumes en conserve et de faible consommation de fruits et légumes frais, mais il n'existe pas d'études prospectives de bonne qualité à ce sujet (33). De la même façon, la consommation de nourriture ou liquides brûlants serait associée à un risque deux fois plus élevé de carcinome épidermoïde, surtout dans les pays développés (39).

Un faible niveau d'éducation et un statut socio-économique moindre sont associés à la survenue d'un carcinome épidermoïde œsophagien, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (33), possiblement du fait des consommations alcoolo-tabagiques ou de facteurs alimentaires.

Enfin, la participation d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire et la composition du microbiote gastrique ont été évoquées mais ne sont actuellement pas confirmées (40).

La diminution d'incidence du carcinome épidermoïde s'explique donc par la diminution des consommations d'alcool et de tabac dans les pays occidentaux et par une amélioration de l'alimentation dans les pays à faibles revenus économiques.

La carcinogénèse des carcinomes épidermoïdes repose sur la séquence dysplasie de grade croissant puis carcinome. Seules les lésions en dysplasie modérée, sévère ou de carcinome in situ sont associées au risque de développer un carcinome épidermoïde œsophagien, dans un délai moyen de 3.5 années (41) : ce risque est d'autant plus élevé que le degré de dysplasie est important.

c. Dépistage du carcinome épidermoïde

La détection des stades de dysplasie est difficile puisqu'il n'existe pas de programme de dépistage pour le carcinome épidermoïde.

En France, il n'existe pas de programme de dépistage du carcinome épidermoïde œsophagien en population générale mais la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale est recommandée dans le bilan pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes ORL (Oto-Rhino-Laryngologie) sauf en cas de carcinome du rhinopharynx ou des sinus (42), puis de façon biannuelle. Elle permettra la recherche de localisations tumorales synchrones, en raison de facteurs de risque partagés.

La rentabilité de ce dépistage est critiquable. Dans une étude française (43) portant sur plus de 1500 patients ayant un cancer ORL, la surveillance par réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale biannuelle n'a permis de diagnostiquer que 3.2% de lésions métachrones œsophagiennes dans un délai médian de 43 mois. Même si la majorité des lésions diagnostiquées étaient au stade de carcinome in situ ou T1, plus de 40% des patients décédaient en raison d'une progression tumorale ou de la toxicité des traitements.

D. Epidémiologie

1. Données mondiales

En 2018, on estimait à 572 034 le nombre de nouveaux cas de cancers de l'œsophage, le classant au 7^{ème} rang des cancers les plus fréquents, et à 505 585 décès, le classant au 6^{ème} rang des causes de décès par cancer (44). Il existe une nette prédominance masculine pour ce cancer, avec un taux d'incidence ajusté sur l'âge de 10.2 pour 100 000 personnes chez les

hommes contre 3.4 pour 100 000 chez les femmes. Les taux de décès ajustés sur l'âge étaient de 9.9 pour 100 000 hommes et de 3.3 pour 100 000 femmes (1).

Globalement, parmi les deux types histologiques, le carcinome épidermoïde de l'œsophage reste la première cause de cancer œsophagien dans le monde. Néanmoins, dans certains pays, comme les Etats-Unis et le Royaume-Uni, la proportion d'adénocarcinomes est actuellement plus importante que celle des carcinomes épidermoïdes. Il faut noter que l'incidence du cancer de l'œsophage est 20 à 30 fois plus fréquente en Chine qu'aux Etats Unis, avec une très forte prédominance de carcinomes épidermoïdes (45), expliquant cette tendance mondiale.

Le cancer de l'œsophage est de mauvais pronostic : dans l'étude mondiale CONCORD-3 étudiant la survie globale de plusieurs types de cancers, celle-ci était estimée entre 10 et 30% à 5ans. Les meilleurs taux de survie étaient observés au Japon et en Corée, avec respectivement 36 et 31.3% de survie globale à 5 ans. Ces chiffres plus optimistes semblaient être en lien avec les programmes de dépistage organisé du cancer gastrique, permettant de diagnostiquer plus de cancers de l'oesophage à un stade précoce. D'une manière générale, le taux de survie avait tendance à s'améliorer très légèrement, avec une augmentation de 4 à 5% en Europe et aux Etats-Unis et de 6-10% au Japon, entre 2000 et 2014 (10).

2. Données européennes

Au niveau européen, l'étude EUROCare-5 a permis d'évaluer la survie relative des patients présentant un cancer de l'œsophage entre 1999 et 2007 (2). La survie relative permet de comparer la survie d'un groupe de personnes atteintes de cancer à la survie prévue pour un groupe de personnes dans la population générale, présentant les mêmes caractéristiques démographiques, telles que l'âge, le sexe et le pays de résidence. Dans l'étude EUROCare-5, la survie relative tous stades confondus, était évaluée à 39.9% à 1 an et à 12.4% à 5 ans. Les meilleurs taux de survie étaient observés en Europe Centrale, à l'inverse des pays d'Europe de l'Est. Cette distribution géographique semblait résulter de stratégies de dépistage

précoce pour l'œsophage de Barrett et d'expositions aux facteurs de risque différentes, notamment à l'alcool et au tabac.

Le stade au diagnostic était le principal critère conditionnant le pronostic, avec des survies à 5 ans de 24.5%, 8.4% et 3.8% pour les patients diagnostiqués avec une maladie localisée, localement avancée ou métastatique, respectivement (10).

La survie globale à 5 ans augmentait progressivement, de 9.9% à 12.6% tous stades confondus entre les périodes de 1999 à 2001 et de 2005 à 2007 (2).

3. Données françaises

En France, en 2012 (46), le nombre de nouveaux cas de cancer œsophagien était estimé à 4 632, les trois-quarts survenant chez l'homme, positionnant le cancer de l'œsophage au 15^e rang en terme d'incidence. Les taux d'incidence étaient de 6.2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 1.5 pour 100 000 personnes-années chez la femme. L'incidence de ce cancer a diminué de 3% par an entre 1980 et 2012 chez l'homme, alors qu'elle a légèrement augmenté, de 1.1% chez la femme. Dans cette étude Française menée à partir des registres de cancers du réseau FRANCIM, les analyses statistiques ne distinguaient pas les carcinomes épidermoïdes des adénocarcinomes. Cette diminution du taux d'incidence chez l'homme peut s'expliquer par l'exposition moindre aux facteurs de risque comme la consommation d'alcool et de tabac. L'augmentation de l'incidence chez la femme pourrait être due à une proportion plus importante d'adénocarcinomes dans cette population, mais surtout à une consommation alcool-tabagique plus importante, similaire à celles des hommes actuellement.

Ce cancer était responsable de 3 444 décès en France, situant ce cancer au 10^{ème} rang en termes de décès. Les taux de mortalité étaient de 4.6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 0.9 personnes-années chez la femme. La mortalité de ce cancer a diminué de façon plus importante chez l'homme, de 0.5% par an entre 1980 et 2012 et de 1.1% par an entre 2005 et 2012. Cette baisse de mortalité s'explique par la diminution des consommations d'alcool et de tabac et les modifications de régime alimentaire pour une moindre part, mais aussi d'une meilleure prise en charge chirurgicale.

4. Données concernant les cancers superficiels de l'œsophage

Concernant les cancers superficiels de l'œsophage, il existe peu de données épidémiologiques permettant d'évaluer leur incidence ou leur mortalité, en particulier dans les zones de faible incidence.

Au Japon, entre 1999 et 2009, l'incidence des stades 0 ou I a augmenté, passant de 23.1% à 30.8% des carcinomes épidermoïdes diagnostiqués (47), du fait de programme de dépistage du cancer gastrique. Dans les zones de plus faible incidence comme en Europe, il est aussi probable que l'incidence des cancers superficiels de l'œsophage soit en augmentation, puisque ces lésions sont diagnostiquées le plus souvent de façon fortuite lors d'une endoscopie œsogastroduodénale haute réalisée pour une autre indication. De même, les programmes de surveillance actuels de l'endobrachyœsophage (5) peuvent améliorer le diagnostic précoce des adénocarcinomes œsophagiens. La qualité du dépistage endoscopique dans les pays développés, via la formation des praticiens, l'utilisation d'endoscopes haute définition, de zooms et de colorations virtuelles, doit également avoir un impact sur le diagnostic de ces cancers précoces.

Malgré ces incertitudes, il est constamment rapporté dans la littérature que le diagnostic à un stade précoce améliore le pronostic, d'autant plus qu'il existe aujourd'hui des techniques d'exérèse moins invasives. Dans les séries de patients pris en charge chirurgicalement pour une tumeur œsophagienne T1, les taux de survie étaient excellents, avec une survie sans récurrence à 5 ans de 100% et une survie globale de 91% pour les lésions T1a : elles diminuaient respectivement à 60 et 58% pour les lésions envahissant la sous-muqueuse (3). Le taux d'extension ganglionnaire était plus important pour les lésions T1b et augmentait progressivement selon la profondeur d'atteinte de la sous muqueuse (48). Cependant, la chirurgie carcinologique œsophagienne est grévée d'une mortalité post opératoire non négligeable, avec des taux estimés entre 3 et 5% (49), risque nettement supérieur à celui d'une résection endoscopique. De plus, les données montrent que le taux de survie globale à 5 ans des patients ayant eu une résection endoscopique pour un cancer superficiel de l'œsophage est comparable à ceux ayant été opéré (50).

E. Diagnostic des lésions superficielles de l'œsophage

L'endoscopie œsogastroduodénale est l'examen permettant le diagnostic positif et histologique, d'estimer la taille, le degré d'infiltration tumorale en profondeur et donc le risque d'envahissement ganglionnaire. L'endoscopie œsogastroduodénale doit être réalisée avec un endoscope haute définition, en lumière blanche avec un zoom, après lavage de la muqueuse (29).

En lumière blanche, l'opérateur doit décrire avec précision l'aspect macroscopique de la ou des lésion(s) visualisée(s) selon la classification de Paris (**Figure 7**). Dans un 2^{ème} temps, l'utilisation de colorations, des chromoendoscopies et de la magnification permettra une caractérisation plus fine du pit pattern et du vascular pattern.

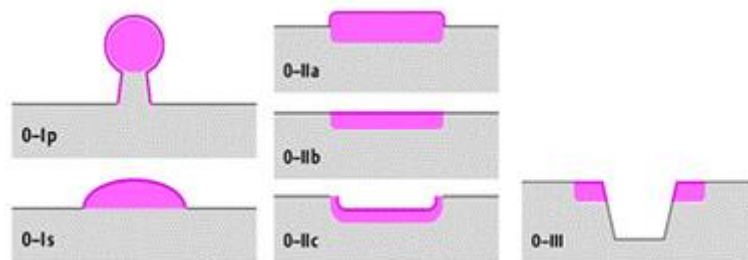


Figure 7 : Classification de Paris des lésions superficielles du tube digestif. D'après (51).

Les cancers superficiels de l'œsophage sont souvent de type plan, rendant difficile leur détection.

La coloration vitale par le Lugol 2%, restant à ce jour la technique de référence, sera utilisée afin d'améliorer la détection des carcinomes épidermoïdes, en colorant les zones tumorales dites « iodo-négatives » en rose (52). Elle est également utile pour délimiter les marges latérales de la lésion et détecter des lésions synchrones. Cependant, la chromo-endoscopie électronique par NBI (Narrow Band Imaging) semble atteindre des résultats similaires (53), avec une variation inter-observateur minime et une meilleure spécificité.

L'application d'indigo carmin et d'acide acétique sont recommandées en cas d'EBO. La chromoendoscopie optique à l'Indigo carmin, qui est un colorant de surface, permet de renforcer le contraste des reliefs à la surface des glandes. L'aspect en crête et/ou villosité est associé à la métaplasie intestinale, le relief irrégulier et/ou tortueux à la dysplasie de haut grade, avec une sensibilité d'environ 70% (54). La pulvérisation d'acide acétique dilué à 1.5%

à l'aide d'un cathéter spray, entraîne une dénaturation des protéines nucléaires et des cytokératines des cellules épithéliales. Cela induit un œdème de la sous-muqueuse donnant un aspect blanchi à la muqueuse œsophagienne et un rehaussement de l'architecture glandulaire, pendant environ 60 secondes. L'aspect de relief vilieux ou en crête est associé à une métaplasie intestinale dans 100% des cas. La sensibilité de cette chromoendoscopie optique associée au zoom est bonne, estimée entre 70 et 95% (55).

Les chromoendoscopies virtuelles semblent aussi efficaces. Concernant le NBI, sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 97 et 94% (56), pour détecter la dysplasie de haut grade, en recherchant une irrégularité de l'architecture glandulaire et des vaisseaux.

Des biopsies peuvent être réalisées, sans qu'il n'existe de consensus quant à leur nombre. Il existe actuellement une tendance à en réaliser le moins possible afin d'éviter d'induire une fibrose sous-muqueuse locale et de ne pas compliquer une résection endoscopique curative ultérieure. De plus, les études montrent que les biopsies ne sont pas très précises pour évaluer la nature dysplasique ou invasive d'une lésion et que l'analyse définitive de la pièce de résection diffère du diagnostic initial fondé sur les biopsies dans 25 à 30% des cas, avec autant de sur- que de sous-estimations (57).

F. Bilan d'extension des cancers oesophagiens

L'échoendoscopie haute permet le bilan d'extension locale en profondeur mais surtout ganglionnaire.

En échoendoscopie, la paroi digestive apparaît formée de cinq couches. La première couche hyperéchogène est l'interface entre le ballonnet de la sonde et la muqueuse. La deuxième couche hypoéchogène correspond à la muqueuse et la partie superficielle de la sous-muqueuse. La 3^{ème} couche hyperéchogène correspond à la partie la plus profonde de la sous-muqueuse et à l'interface entre la sous-muqueuse et la musculuse. La 4^{ème} couche hypoéchogène représente la musculuse et la 5^{ème} couche hyperéchogène la séreuse.

La sensibilité et la spécificité de l'écho-endoscopie pour évaluer l'atteinte ganglionnaire sont respectivement de 84.7 et 84.6%. Ces taux étaient supérieurs à 95% lors de la ponction à l'aiguille fine des adénopathies suspectes mesurant plus de 10 mm (7). En revanche,

l'échoendoscopie était moins performante pour évaluer le degré d'infiltration tumorale des lésions superficielles, avec un risque de sous- ou surestimation.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien recherche la présence de métastases à distance dès lors qu'un envahissement au-delà de la muscularis mucosae est suspecté. La réalisation d'un TEP scanner n'est pas systématique mais a son intérêt en cas de doute sur une lésion secondaire ou de tumeur limitée, afin de ne pas manquer une indication de traitement néoadjuvant (58).

La réalisation d'une fibroscopie trachéo-bronchique et d'un examen des voies aériennes supérieures avec laryngoscopie indirecte, à la recherche d'une lésion ORL synchrone, survenant sur le même terrain, est recommandée pour tous les carcinomes épidermoïdes et pour les adénocarcinomes du tiers supérieur ou moyen de l'œsophage. Ces examens ne seront pas réalisés en cas d'adénocarcinome du tiers inférieur de l'œsophage chez un patient non-fumeur (58).

Enfin l'évaluation de l'état général et nutritionnel est importante chez ces patients, ayant fréquemment des comorbidités, responsables d'une dénutrition protéino-énergétique.

Au terme de ce bilan, c'est avant tout l'endoscopie œsogastroduodénale qui permettra de suspecter une tumeur superficielle de l'œsophage et l'analyse histologique de la pièce de résection qui confirmera ce diagnostic. Il est donc recommandé, si la lésion ne présente pas un aspect macroscopique déprimé ou ulcéré en faveur d'un envahissement ganglionnaire, de réaliser son exérèse endoscopique afin d'obtenir un staging précis.

G. Classifications utilisées dans le cancer de l'oesophage

1. Localisation

Un cancer de l'œsophage est d'abord défini macroscopiquement par sa localisation par rapport aux arcades dentaires (58). On distingue les cancers :

- de l'œsophage cervical, situés du bord inférieur du cartilage cricoïde à l'entrée dans le thorax, vers 19 cm des arcades dentaires.

- de l'œsophage thoracique, lui-même séparé en :

 - tiers supérieur, de l'orifice supérieur du thorax jusqu'à la bifurcation trachéale, vers 24 cm des arcades dentaires.

 - tiers moyen, sous la bifurcation trachéale, entre 24 et 32 cm des arcades dentaires.

 - tiers inférieur, représentant l'œsophage abdominal, de 32 à 40 cm des arcades dentaires.

- de la jonction oeso-gastrique. Ces cancers de la jonction oeso-gastrique sont traités comme un cancer de l'œsophage si leur épicentre est situé à moins de 2 cm de la ligne Z, soient les types I et II de la classification de Siewert. Le type I correspond aux adénocarcinomes de l'œsophage dont l'épicentre est situé entre 5 et 1 cm au dessus de la ligne Z. Le type II représente le vrai adénocarcinome du cardia dont l'épicentre se trouve entre 1 cm au dessus et 2 cm en dessous de la ligne Z. Un cancer dont l'épicentre se trouve entre 2 et 5 cm sous la ligne Z est un adénocarcinome sous cardinal et suit les mêmes règles de prise en charge qu'un adénocarcinome gastrique.

2. Classification écho-endoscopique

La réalisation d'une échoendoscopie préalable à la résection endoscopique est donc validée pour définir les stades T et N des tumeurs œsophagiennes, mais est surtout utile s'il existe une suspicion de lésion T2 ou T1 à risque d'extension sous muqueuse (59) : dans ces cas, un traitement endoscopique ne permet pas une résection curative.

La classification écho-endoscopique reste la classification pré-thérapeutique de référence.

Statut us	Définition
usT1	Tumeur limitée à la muqueuse (3 ^{ème} et 5 ^{ème} couche hyperéchogène intactes)
usT2	Tumeur atteignant la musculuse sans la dépasser (5 ^{ème} couche hyperéchogène intacte)
usT3	Tumeur dépassant la séreuse (5 ^{ème} couche hyperéchogène franchie)
usT4	Envahissement d'un organe de voisinage
usN0	Pas d'adénopathie d'allure néoplasique
usN+	Adénopathie d'allure néoplasique (ronde, hypoéchogène, contours nets)

Tableau 1 : Classification écho-endoscopique pré-thérapeutique de Tio (1990).

3. Classification histopathologique pTNM

La classification TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) est la référence pour les patients ayant été opérés.

La tumeur primitive T est classée à l'aide de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie et/ou de l'exploration chirurgicale.

Les adénopathies régionales N incluent les ganglions cœliaques et para-œsophagiens du cou.

Le statut métastatique est indiqué par la lettre M. Les ganglions sus-claviculaires et lombo-aortiques sont toujours considérés comme métastatiques.

Le symbole « p » est ajouté après analyse anatomopathologique définitive de la pièce de résection.

Statut T	
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ ou dysplasie de haut grade
T1	Tumeur envahissant la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous muqueuse T1a : envahissement de la lamina propria ou de la muscularis mucosae T1b : envahissement de la sous muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant l'adventice
T4	Tumeur envahissant les structures adjacentes T4a : envahissement de la plèvre, du péricarde, de la veine azygos, du diaphragme ou du péritoine T4b : envahissement d'autres structures adjacentes comme l'aorte, un corps vertébral ou la trachée

Statut N	
Nx	Le statut des ganglions régionaux ne peut être évalué
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastases dans 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Métastases dans 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Métastases dans 7 ganglions régionaux ou plus
pN0	L'examen histologique d'une pièce opératoire de lymphadénectomie inclura habituellement 6 ganglions lymphatiques ou plus. Classer pN0 même si le nombre préconisé de ganglions réséqué n'est pas atteint.

Statut M	
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau 2 : Classification TNM selon la 8^{ème} édition de la classification AJCC de 2017. Adapté de (58).

Selon la 8^{ème} édition de 2017 de la classification AJCC (American Joint Committee on Cancer), un cancer de l'œsophage est superficiel lorsqu'il s'agit d'un carcinome in situ (Tis) ou qu'il se limite à la muqueuse (T1a), correspondant à des stades respectifs 0 ou I A.

	Statut T	Statut N	Statut M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I A	T1a	N0	M0
Stade I B	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade III A	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
Stade III B	T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
	T4a	N0 ou N1	M0
Stade IV A	T4a	N2	M0
	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV B	Tous T	Tous N	M1

Tableau 3 : Regroupement des tumeurs œsophagiennes en stades selon la 8^{ème} édition de la classification AJCC de 2017. Adapté de (58).

4. Classification de Paris

L'aspect endoscopique du relief de la muqueuse œsophagienne est corrélé à la profondeur d'invasion, en particulier pour les carcinomes épidermoïdes. Le risque d'invasion sous muqueuse en fonction de la classification de Paris est présenté dans le **Tableau 4**.

Pour les lésions polypoïdes (0-I) ou ulcérées (0-III), le risque d'atteinte sous-muqueuse est important atteignant jusqu'à 80% (51).

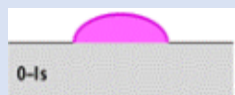
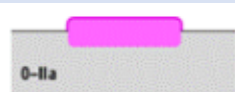
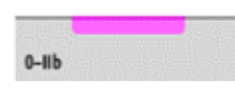
Sous type selon la classification de Paris	Aspect endoscopique		Risque d'atteinte sous-muqueuse
0-I : lésion polypoïde		Lésion pédiculée	79%
		Lésion sessile	
0-II : lésion plane		Lésion plane surélevée	48%
		Lésion plane non surélevée	15%
		Lésion plane légèrement déprimée	27%
0-III : lésion ulcérée		Lésion ulcérée, creusante	84%

Tableau 4 : Risque d'atteinte sous muqueuse en fonction de la classification de Paris. Adapté de (51).

5. Classification histologique Japonaise

La classification japonaise des cancers œsophagiens différencie les tumeurs T1, en fonction de l'invasion en profondeur. Cette classification est particulièrement utile en cas de résection endoscopique car permet d'évaluer le caractère curatif de la résection, lié au risque d'envahissement ganglionnaire (**Tableau 5**).

Classification TNM	Classification japonaise	Envahissement en profondeur	Risque ganglionnaire
T1 muqueux	m1	Intra-épithéliale ou in situ	0-6.9%
	m2	Lamina propria	
	m3	Musculaire muqueuse	
T1 sous-muqueux	sm1	Tiers supérieur de la sous-muqueuse	26-53%
	sm2	Tiers moyen de la sous-muqueuse	
	sm3	Tiers inférieur de la sous-muqueuse	

**Tableau 5 : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction de la classification histologique japonaise.
D'après (7)**

Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente dès que la musculaire muqueuse est atteinte. Le risque d'envahissement ganglionnaire est aussi plus important, en présence de facteurs pronostiques anatomopathologiques défavorables tels que la présence d'emboles vasculo-lymphatiques ou l'existence d'un contingent peu différencié (7).

6. Classification Japonaise des boucles capillaires intra-papillaires (IPCL) des carcinomes épidermoïdes

En utilisant la magnification, Kubo et Al. ont pu mettre en évidence le réseau vasculaire superficiel de l'oesophage normal. Son arborescence vasculaire est composée d'une veine sous-muqueuse reliée à des vaisseaux branchés, interconnectés entre eux. Ces derniers sont à l'origine des vaisseaux obliques, dirigés vers l'épithélium à la surface, et se terminent par des boucles capillaires intrapapillaires ou IPCL. Les IPCL sont visibles à partir d'un grossissement de 80 fois la normale : dans l'oesophage sain, chaque capillaire intra-épithélial forme une boucle de calibre régulier sans dilatation.

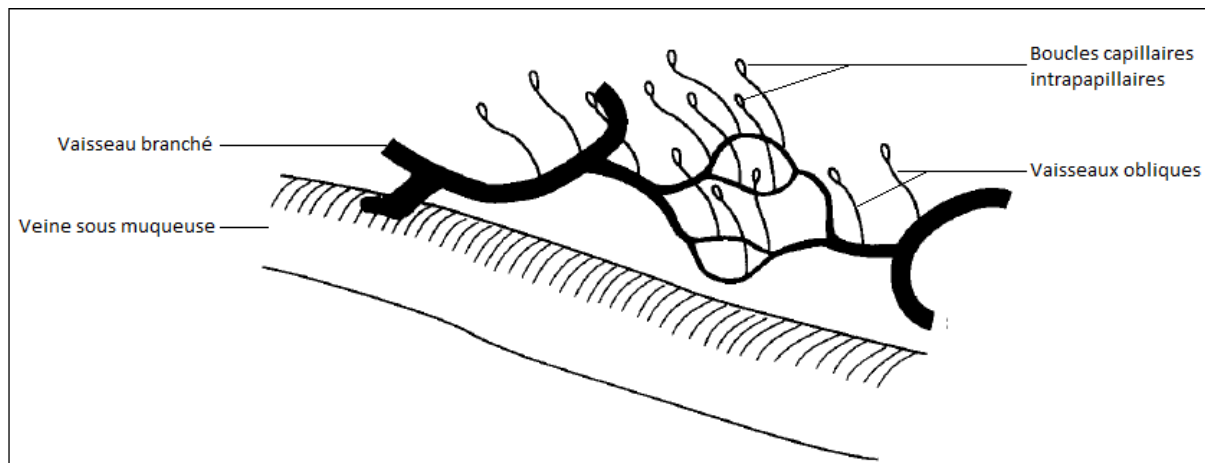


Figure 8 : Schéma du réseau vasculaire superficiel de l'œsophage normal. Adapté de (60).

La chromo-endoscopie virtuelle par NBI, associée au zoom, a ensuite permis d'améliorer l'analyse des IPCL. Elle est à l'origine de la classification Japonaise des IPCL : elle permet de stratifier le risque d'extension des carcinomes épidermoïdes au-delà de la musculaire muqueuse.

Cette classification prend en compte les critères suivants : l'aspect tortueux des vaisseaux, leur degré de dilatation, leur calibre régulier ou non et l'absence de boucles. Si l'analyse des vaisseaux retrouve 3 critères ou moins, la lésion est classée stade A : les vaisseaux sont normaux ou sans grande irrégularité, il n'existe pas de dysplasie ou seulement une dysplasie de bas grade. En revanche, si la lésion présente les 4 critères, elle est classée stade B et devient suspecte avec au moins de la dysplasie de haut grade. Les lésions de stade B ont des micro-vaisseaux anormaux avec une irrégularité marquée ou une importante dilatation, parmi lesquelles, il est différencié :

- les lésions de stade B1, présentant toujours des boucles, qui sont en dysplasie de haut grade ou envahissant la muqueuse m1 ou m2 ;
- les lésions de stade B2, dont les vaisseaux ne forment plus de boucles, qui sont des lésions muqueuses avec envahissement de la musculaire muqueuse T1a m3 ou sous-muqueuse T1b sm1 ;
- les lésions de stade B3, avec des vaisseaux trois fois plus dilatés que les vaisseaux normaux environnants, qui correspondent à des lésions au minimum T1b sm2.

Il existe également des critères auxiliaires dans cette classification, dont la validité diagnostique n'a pas été testée. Il s'agit des zones avasculaires, du pattern réticulaire et de la coloration brune de la muqueuse. Les zones avasculaires de taille moyenne (entre 0.5 et 3 mm de diamètre) ou de grande taille (plus de 3 mm de diamètre) (**Figure 9**) avec des vaisseaux de type B2 ou B3 sont respectivement associées à des lésions envahissant la musculaire muqueuse ou la sous muqueuse sm1 et la sous muqueuse sm2. L'existence d'un pattern réticulaire de type R, branché en réseau, est souvent associée à un carcinome épidermoïde invasif. La coloration brune de la muqueuse entre les vaisseaux est associée à la présence d'un carcinome épidermoïde oesophagien.

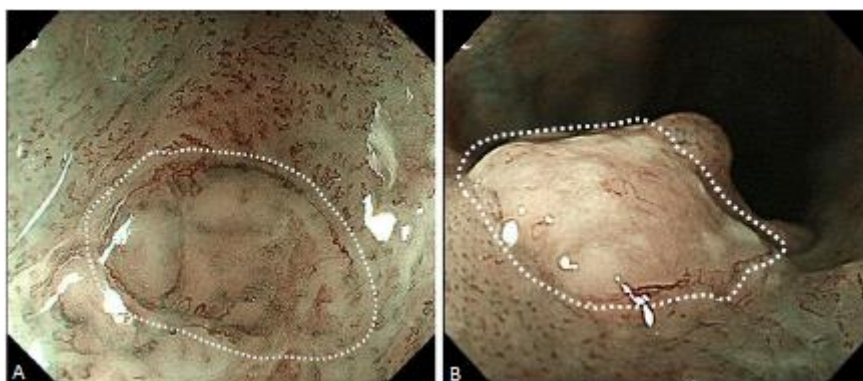


Figure 9 : Zones avasculaires de taille moyenne (A) et de grande taille (B). Adaptée de (61).

Dans une étude prospective de 2017, Oyama et Al. ont évalué l'utilité de cette classification pour prédire la profondeur d'invasion histologique des carcinomes épidermoïdes œsophagiens de 211 patients, en comparant le diagnostic fait en endoscopie en NBI, au diagnostic définitif histologique après résection. La concordance entre diagnostic endoscopique et analyse anatomopathologique était de 90.5% (61), tous stades confondus. Aucune lésion en dysplasie de haut grade ou atteignant seulement la muqueuse ou la sous-muqueuse sm1, n'avait été surestimée en stade B3 : 97.5% des 163 lésions en dysplasie de haut grade ont été bien classées en stade B1 dans la classification IPCL, 4 lésions ayant été surestimées en stade B2. De même, toutes les lésions T1b sm2 avaient bien été classées en stade B3 : la présence d'une dilatation importante des micro-vaisseaux était donc très spécifique de lésions T1b sm2, contre indiquant une résection endoscopique en présence de

cet aspect des IPCL. En revanche, seulement 75% des lésions T1a musculaire muqueuse ou T1b Sm1 ont été bien classées dans le stade B2, avec autant de sur- ou sous-estimations.

L'analyse en NBI des capillaires intra-épithéliaux semble donc être fiable pour évaluer le degré d'envahissement tumoral pour les stades B1 et B3 mais imparfaite pour le stade B2 : elle permet cependant de guider la stratégie thérapeutique de prise en charge des carcinomes épidermoïdes. Les principales limites restent actuellement la reproductibilité de cette classification et la difficulté d'applicabilité aux centres non experts.

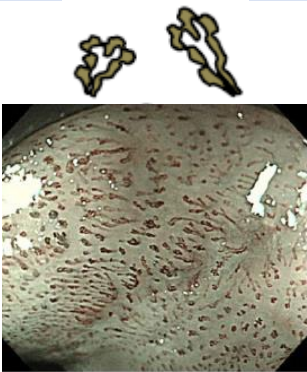
Stade	Définition		Aspect morphologique	Histologie	Traitement endoscopique
A	Vaisseaux normaux ou anormaux sans irrégularité			Pas de dysplasie ou dysplasie de bas grade	Oui
B1	Irrégularité marquée et/ou dilatation importante des micro-vaisseaux	Persistance de boucles		Dysplasie de haut grade OU T1a m1-m2	Oui
B2		Disparition des boucles		T1a m3 OU Tb1 Sm1	A discuter
B3		Dilatation importante, supérieure à 3 fois les micro-vaisseaux normaux		Au moins T1b Sm2	Contre indiqué

Tableau 6 : Classification Japonaise des boucles capillaires intra-papillaires (IPCL). Adapté de Oyama T. et Al. (61).

7. Critères BLINC (Blue light imaging for Barrett's neoplasia classification) pour les adénocarcinomes

La présence d'un adénocarcinome sur œsophage de Barrett est parfois difficile à identifier en lumière blanche. L'utilisation de chromoendoscopie permet de souligner les reliefs muqueux, les vaisseaux et d'augmenter les contrastes. L'utilisation du BLI (Blue Light Imaging), développé par Fujifilm®, a été étudiée dans la détection de l'œsophage de Barrett néoplasique. Des critères concernant le pit pattern, le vascular pattern et la couleur ont été définis par trois endoscopistes experts, permettant de distinguer les œsophages de Barrett non compliqués des EBO avec adénocarcinomes (62).

Ces critères sont synthétisés dans le **Tableau 7**.

	Non néoplasique	Néoplasique
Pit pattern	Circulaire, tubulaire ou branché, de densité normale	Irrégulier, serré, de densité augmentée
Vascular pattern	Régulier, autour des cryptes, vaisseaux non dilatés, de densité normale	Irrégulier, sans cryptes, vaisseaux dilatés de densité augmentée
Couleur	Pâle	Zones sombres

Tableau 7 : Critères BLINC

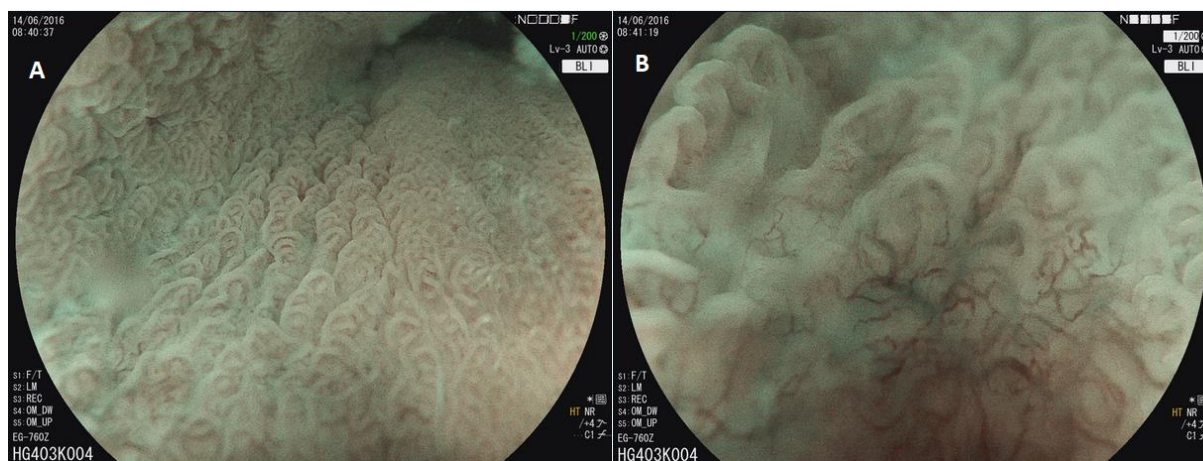


Figure 10 : Aspect en BLI d'un EBO non néoplasique. Légende : A : Pit pattern tubulaire, régulier, de densité normale. Couleur pâle et homogène. B : Vascular pattern régulier, de densité normale, vaisseaux non dilatés autour des cryptes.

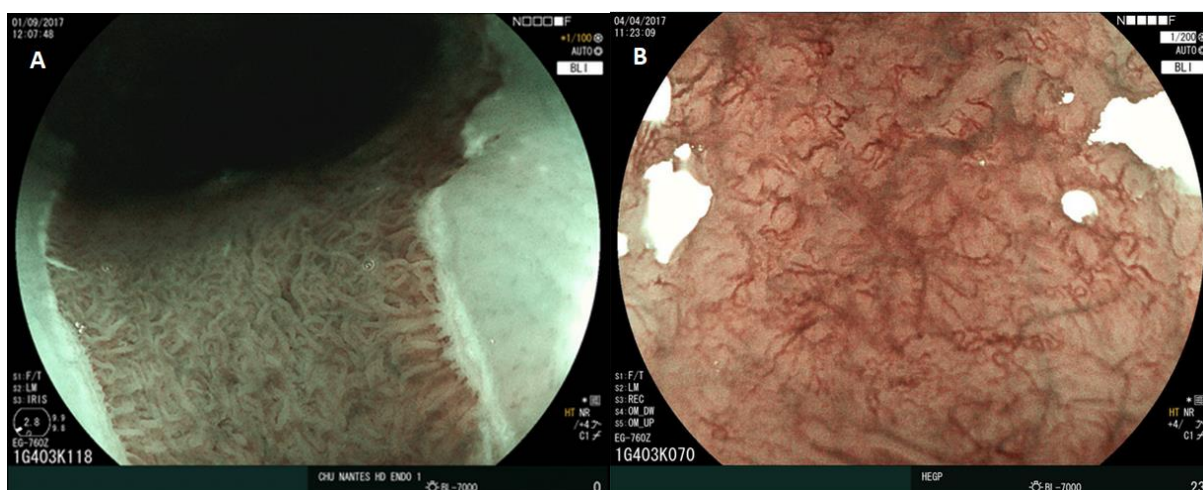


Figure 11 : Aspect en BLI d'un EBO néoplasique. Légende : A : Pit pattern gyriforme, irrégulier, de densité augmentée. B : Vascular pattern irrégulier, indépendant des cryptes, vaisseaux dilatés de densité augmentée.

Les performances diagnostiques de ces critères ont d'abord été évaluées par six endoscopistes expérimentés devant classer 45 images d'EBO en EBO non néoplasique ou EBO avec adénocarcinome. Pour identifier un adénocarcinome sur EBO, ces critères avaient une sensibilité de 96.7% (IC95 : 92.4-98.9), une spécificité de 96.7% (IC95 : 91.2-99.1), une valeur prédictive positive de 97.3% (IC95 : 93.3-99.0) et une valeur prédictive négative de 95.9% (IC95 : 90.7-98.2). Le pit pattern et le vascular pattern avaient de meilleures valeurs prédictives que la couleur.

Dans un second temps, il a été demandé à des endoscopistes non experts de classer les images d'EBO, avant et après présentation de la classification BLINC. La sensibilité, spécificité et valeur prédictive négative pour identifier les lésions néoplasiques étaient respectivement de 96.8% (IC95, 92.0-99.1), 82.4% (IC95, 74.6-88.6) et 96.3% (IC95, 90.7-98.6) (63). La sensibilité et la valeur prédictive négative étaient significativement meilleurs après présentation de la classification BLINC.

Les critères BLINC semblent donc être des critères discriminants, facilement utilisables par tous les endoscopistes quel que soit leur niveau de formation en endoscopie.

II. Les traitements

A. Résection curative

1. Définitions

Pour pouvoir définir une résection comme étant curative, il est nécessaire de préciser les définitions des différents types de résection endoscopique :

- une résection « en bloc » se définit comme permettant de retirer la tumeur en un seul fragment.

- une résection « en bloc R0 » est une résection en un seul fragment, avec à l'examen anatomopathologique, des marges latérales et profondes saines, c'est-à-dire sans cellules dysplasiques ou cancéreuses sur les berges.

- une résection « en bloc R0 curative » est une résection en bloc R0, sans signes histologiques péjoratifs, quantitatifs et qualitatifs, prédictifs de dissémination ganglionnaire : ils comprennent l'évaluation de l'infiltration des marges de résection latérales et profondes, l'infiltration en profondeur de la muqueuse et de la sous-muqueuse, le grade histologique et l'existence d'emboles vasculaires (7).

Ces définitions impliquent de prendre certaines précautions afin que l'analyse histologique puisse être contributive. Ces contraintes concernent tout d'abord la technique de résection choisie : en cas de résection pluri-fragmentaire, il n'est pas possible de considérer que la résection est R0. La résection en bloc est la seule technique permettant une analyse fiable des critères histo-pronostiques. Cela souligne l'importance de l'examen endoscopique préalable à la résection, afin de choisir la technique de résection la plus adaptée.

La résection endoscopique d'un cancer superficiel de l'œsophage est curative seulement si tous les critères anatomopathologiques suivants sont réunis (64) :

- l'absence d'infiltration des marges.

- un bas grade tumoral.

-l'absence d'embolies vasculaires.

-l'absence de « tumor budding ».

-l'absence d'invasion de la sous-muqueuse.

Les marges de résection comprennent les marges latérales et profonde. Une marge de résection est considérée comme saine s'il existe une marge de tissu sain d'au moins 1 mm, sans aucune cellule tumorale, en incluant la zone d'électrocoagulation. La marge de résection latérale a surtout un impact sur le risque de récurrence locale de la maladie carcinomateuse ou dysplasique et est souvent accessible à un second traitement endoscopique en cas de résection en marge latérale non saine. La marge d'excision profonde se définit comme la distance entre le front d'invasion le plus profond de la tumeur et la tranche de section. Elle conditionne le risque de résidu tumoral dans la paroi ainsi que le risque ganglionnaire. En cas de marge non saine en profondeur, un traitement complémentaire doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Un bas grade tumoral correspond aux cancers bien et moyennement différenciés. Les tumeurs de haut grade, peu différenciées, sont associées à un risque ganglionnaire plus important (65).

Les embolies vasculaires englobent les embolies lymphatiques et veineux, qui sont associés à un risque significatif de métastases ganglionnaires. Ce critère reste difficile à évaluer en raison des artefacts induits par les altérations thermiques lors de la résection, mais il est, la plupart du temps, associé à d'autres facteurs de mauvais pronostic.

Le « tumor budding » ou bourgeonnement tumoral devra être quantifié s'il est présent. Le « tumor budding » correspond à la présence d'une infiltration de cellules tumorales isolées ou d'un groupe de cellules, au maximum cinq, se détachant des formations glandulaires tumorales au niveau du front d'invasion et pouvant avoir la même valeur pronostique qu'un embolie lymphatique. Ce critère est surtout reconnu comme étant pronostique pour le cancer colorectal. Cependant, dans une méta-analyse de 2016 portant sur 11 études rétrospectives, l'existence d'un « tumor budding » était un facteur pronostique négatif pour la survie globale après résection d'un cancer de l'œsophage (66).

L'invasion de la sous-muqueuse est corrélée au risque d'envahissement ganglionnaire et mesurée de la face profonde de la musculaire muqueuse jusqu'au front d'invasion de la tumeur. Les données sont variables en fonction du type histologique.

2. Particularités pour l'adénocarcinome

Le risque d'envahissement ganglionnaire est nul en cas de dysplasie de haut grade sur EBO, évalué à 2% si l'adénocarcinome est limité à la muqueuse et estimé à plus de 30% lorsqu'il envahit la sous-muqueuse (67). Ce risque semble évoluer de façon proportionnelle à la profondeur d'invasion y compris au sein de la muqueuse (68).

L'indication d'une résection endoscopique à visée curative sera donc formellement posée pour les lésions intra-muqueuses (T1a m1, m2 ou m3) (52). Pour ces lésions intra-muqueuses, les facteurs pronostiques précédemment cités n'ont pas ou très peu d'influence sur le risque ganglionnaire, ceux-ci ayant été retrouvés pour des tumeurs plus avancées.

Pour les adénocarcinomes envahissant la sous muqueuse, l'indication d'une résection endoscopique doit être discutée pour les lésions sm1 avec une profondeur d'invasion inférieure ou égale à 500 µm et sans autres critères de mauvais pronostic (tumeur de bas grade, sans embolies vasculaires, avec une taille inférieure à 3 cm), si le patient est à haut risque opératoire. En effet, les données de la littérature sont en faveur de faibles taux d'invasion ganglionnaire et de bons taux de survie sans récurrence pour ce type de tumeur (69) mais il n'existe pas d'études randomisées comparant la résection endoscopique à la prise en charge chirurgicale.

Pour les adénocarcinomes envahissant la sous-muqueuse au-delà de 500 µm de profondeur, le risque ganglionnaire et métastatique, estimé entre 18 et 44% (5), est trop important pour pouvoir proposer une résection endoscopique seule : une stratégie plus agressive doit être discutée.

3. Particularités pour le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde, plus lymphophile, présente un risque d'envahissement ganglionnaire plus marqué que l'adénocarcinome. Ce risque est estimé entre 0 et 6.9% pour les tumeurs intra-muqueuses T1a et augmente de 26 à 53% pour celles infiltrant la sous-muqueuse (68). Il augmente également avec la profondeur d'invasion au sein de chaque couche de l'œsophage et est estimé entre 0 et 2% pour les lésions intra-épithéliales m1 ou limitées au chorion m2, 8 et 18% pour les tumeurs infiltrant la musculaire muqueuse m3, 11 et 53% pour une atteinte de la sous-muqueuse superficielle sm1 jusqu'à 200 µm de profondeur. Il se majore franchement en cas d'atteinte de la sous-muqueuse profonde sm2 ou sm3 au-delà de 200 µm, atteignant 30 à 54% (67).

En pratique, un traitement curatif endoscopique est indiqué pour les patients présentant un carcinome épidermoïde plan de type Paris 0-II, de type m1 ou m2 sans critère histologique de mauvais pronostic (faible différenciation, envahissement veino-lymphatique) et s'étendant sur moins de 2/3 de l'œsophage (59). Cependant, une prise en charge endoscopique seule doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les carcinomes épidermoïdes m3 et sm1, bien différenciés, sans invasion vasculaire et avec des marges de résection saines : en effet, dans cette population, le risque de dissémination ganglionnaire rapporté est plus faible, évalué à 4.7% (70). Dans ce cas, le traitement endoscopique peut être une alternative à une prise en charge chirurgicale lourde pour les patients âgés ou ayant de nombreuses comorbidités, le taux de complications étant plus important lors d'une œsophagectomie (71).

			Classification japonaise	Classification TNM	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde
Muqueuse	Epithélium m1	T1m	T1a	Tis	< 2%	0-2%
	Lamina propria m2			T1a	< 2%	0-2%
	Muscularis mucosae m3				4.7%	8-18%**
Sous muqueuse	Sm1	T1sm	T1b		< 5%* (jusqu'à 500 µm)	11-53%** (jusqu'à 200 µm)
	Sm2				18-44%	30-54%
	Sm3				18-44%	30-54%
Musculeuse				T2		

Tableau 8 : Risque d'envahissement ganglionnaire en fonction de l'envahissement pariétal tumoral, selon le type histologique. D'après (52,59,72).

Légende : * : <5% si tumeur bien différenciée et absence d'emboles vasculo-lymphatiques.

** : risque ganglionnaire <5% si tumeur bien différenciée, sans invasion lymphovasculaire, avec marges de résection saines.

B. La mucosectomie endoscopique

1. Définition et description

La mucosectomie a été décrite pour la première fois par Tada et Al. en 1984. Malgré la réalisation facile de cette technique, son application est principalement limitée par la taille de la lésion qui ne doit pas excéder 10 à 20 mm.

La première étape consiste à injecter dans l'espace sous muqueux un liquide éventuellement mélangé avec de l'indigo carmin. Le but est de soulever la lésion et de l'éloigner du plan musculaire afin de limiter le risque perforatif, et obtenir un meilleur repérage des marges latérales de la lésion.

Ensuite, il existe deux techniques d'approche : la mucosectomie peut être réalisée après aspiration de la zone cancéreuse dans le capuchon puis section à l'aide d'une anse insérée dans ce capuchon ; elle peut aussi être réalisée via une ligature, permettant de pédiculiser la lésion et créer un pseudo-polype, qui sera sectionné à l'aide d'une anse diathermique. Il n'existe pas de différence en termes de résultats et de complications, entre ces deux techniques, que ce soit pour les carcinomes épidermoïdes (73) ou pour les adénocarcinomes (74).

2. Résultats et complications de la mucosectomie endoscopique

Pour les adénocarcinomes œsophagiens superficiels, la mucosectomie est la technique la plus étudiée. Elle permet une résection R0 pour plus de 95% des cas, avec fréquemment plusieurs séances nécessaires avant éradication complète de toutes les lésions dysplasiques visibles.

La survie à 5 ans est estimée à 98% après mucosectomie, ces résultats étant comparables à ceux de la chirurgie. Le traitement de la muqueuse de Barrett et la surveillance post-résection sont indispensables puisque le risque de survenue de lésions métachrones est estimé entre 21 et 30% (11). Cependant, même en cas de lésions métachrones superficielles, celles-ci seront accessibles à un nouveau traitement endoscopique dans plus de 80% des cas.

Pour les carcinomes épidermoïdes superficiels, la résection endoscopique par mucosectomie est efficace, avec une survie à 5 ans estimée à 90% et un taux de récurrence locale entre 4 et 26%, du fait d'une résection en plusieurs fragments des lésions de taille supérieure à 2 cm (75). Les résultats sont similaires selon l'utilisation d'un cap ou de la ligature. Le principal facteur limitant de ce traitement est la taille de la lésion.

Le taux de complications est faible, estimé entre 1.5 et 3% dans les plus grandes études publiées (11,76), principalement lié à la survenue d'hémorragies, alors que les cas de perforations sont très rares. Dans la plupart des études, la mortalité est nulle (76). Des sténoses œsophagiennes surviennent dans environ 25% des cas, lors de résections étendues circonférentielles et pourront être traitées endoscopiquement, par séances de dilatation ou par la pose d'une prothèse auto-expansive transitoire.

C. La dissection sous muqueuse

1. Définition et description

La dissection sous muqueuse est une technique plus récente, développée initialement au Japon pour la résection des cancers superficiels de l'estomac, fréquents dans cette population. Les indications se sont ensuite étendues aux cancers superficiels de l'œsophage, surtout parce qu'elle permettait d'obtenir un taux de résection en bloc proche de 90 à 100% (77) et ce, quelle que soit la taille de la lésion. En outre, le taux de récurrence locale semble diminué, de 0-1% contre 9-15% (68).

L'apprentissage de cette technique est plus long, avec nécessité d'une formation théorique et pratique sur modèles animaux puis entraînement sur humain en privilégiant dans un premier temps les localisations les moins à risque de perforation, comme au niveau gastrique ou rectal.

De façon similaire à la mucosectomie, la première étape consiste à décoller la muqueuse de la musculature en injectant un liquide dans l'espace sous muqueux. Après avoir réalisé un marquage en périphérie de la lésion servant à fixer les limites de la résection, la muqueuse est incisée en zone saine afin de pouvoir pénétrer dans la sous muqueuse. Enfin, la séparation de la muqueuse tumorale de la musculature sous jacente via la dissection de la sous-muqueuse est réalisée avec différents outils tels que les couteaux simples ou les couteaux couplés à l'injection de liquide sous forte pression (Flush-knife®) et les pinces à hémostase.

2. Résultats et complications de la dissection sous-muqueuse

Dans les séries non asiatiques, les premiers taux de résection curative rapportés étaient médiocres, entre 39 et 72%, avec des risques de complications similaires à ceux d'une mucosectomie. Une seule étude comparant mucosectomie et dissection sous muqueuse retrouvaient des résultats similaires que ce soit concernant le taux de rémission, de récurrence, de complications ou de recours à la chirurgie (78). Pour les adénocarcinomes œsophagiens, le taux de complications précoces est plus important qu'après mucosectomie, estimé entre 4 et 9%. Les complications immédiates comprennent les hémorragies mais surtout les

perforations, fréquentes du fait de la fragilité de la paroi œsophagienne : elles sont le plus souvent traitées de façon conservatrice par pose de clips (79).

A distance, la principale complication est la sténose œsophagienne, survenant après une résection étendue.

A cela, s'ajoutent le coût de la procédure et du matériel, l'absence de cotation pour cet acte spécifique, la courbe d'apprentissage et le temps de procédure significativement plus long. Cette méthode met plus de temps à s'implanter et était jusqu'à récemment l'apanage de centres experts en France.

Pour les carcinomes épidermoïdes, la dissection sous muqueuse permet d'obtenir un plus grand taux de résection monobloc lorsque la tumeur est de grande taille (> 15-20 mm), ainsi qu'un taux de récurrence locale moindre. La mucosectomie était un des facteurs indépendamment associés au risque de récurrence locale (80).

Malgré un coût et une morbidité per-procédure augmentés, cette technique reste recommandée au niveau européen (72) et japonais, en raison d'une plus grande efficacité. La mucosectomie reste une option pour les carcinomes épidermoïdes superficiels de 10 mm ou moins lorsqu'une résection R0 semble envisageable. Quelle que soit la technique utilisée pour les carcinomes épidermoïdes, les taux de survie sans récurrence avoisinaient les 100% pour les tumeurs limitées au chorion, chiffres comparables aux données chirurgicales (79).

D. Traitements complémentaires

1. Traitements complémentaires de l'endobrachyoesophage résiduel

Dans le cas d'un adénocarcinome de l'œsophage, l'endobrachyœsophage doit aussi être traité, en raison du risque de survenue de lésions métachrones, avec un taux estimé entre 21 et 30% (11).

a. Résections endoscopiques

Dans un premier temps, des résections extensives par mucosectomie ou dissection sous-muqueuse circonférentielle de l'EBO résiduel ont été menées. Ces techniques de résection

avaient pour avantage d'obtenir une analyse histologique complète de l'EBO résiduel et donc de ne pas méconnaître des zones en dysplasie de haut grade. Les principaux inconvénients étaient la difficulté technique, maîtrisée seulement dans quelques centres experts, surtout sur des EBO longs, et un taux de sténoses cicatricielles important (77).

b. Radiofréquence

Actuellement, l'utilisation de la radiofréquence œsophagienne est validée pour le traitement des dysplasies de haut grade planes et de l'EBO résiduel après résection endoscopique d'un adénocarcinome superficiel de l'œsophage.

Il s'agit d'une technique de destruction des tissus par effet thermique lié au courant de radiofréquence, délivré à l'aide d'une électrode, appliquée au contact de la zone à détruire. Elle induit ainsi une thermo-coagulation des micro-vaisseaux et une dénaturation des protéines cellulaires. A terme, un néo-épithélium malpighien est régénéré.

Les sondes utilisées en endoscopie sont formées de plusieurs électrodes montées sur un ballon permettant un traitement de la surface sur 360 degrés ou sur une palette permettant de traiter une zone limitée.

Son efficacité en profondeur est limitée aux 1000 premiers micromètres, distance suffisante pour éradiquer la muqueuse de Barrett dysplasique qui mesure en moyenne 500 µm d'épaisseur. Par contre, les lésions nodulaires, en principe plus suspectes de cancer et plus épaisses, ne pourront pas être traitées par radiofréquence. Une des principales limites de cette technique est l'absence de possibilité d'analyse histologique au décours du traitement, contre indiquant ainsi son utilisation pour un adénocarcinome superficiel de l'œsophage prouvé histologiquement. Malgré son coût élevé, cette technique est simple d'utilisation, à faible risque de complications et avec une bonne efficacité sur des lésions étendues ou circonférentielles : elle peut aussi être répétée dans le temps en cas de traitement incomplet.

L'éradication complète de l'EBO est obtenue dans 93% des cas après en moyenne 3 séances de radiofréquence et se maintient à 5 ans dans 92% des cas (81). De plus, en comparant l'éradication de l'EBO par résection extensive à un traitement double par résection des lésions visibles associée à une radiofréquence, le traitement combiné par résection et radiofréquence permettait d'obtenir un taux plus important d'éradication de l'EBO, estimé à

96% contre 92% : le risque de sténose cicatricielle n'augmentait pas, étant de 14% pour le traitement combiné contre 88% pour les résections extensives (82). Le risque de ne pas éliminer des glandes métaplasiques enfouies sous le néo-épithélium (ou buried Barrett's glands), était faible, estimé à 0.9% (59).

Il n'existe pas de recommandations européennes spécifiques de surveillance après un premier traitement par radiofréquence, bien que l'ESGE reconnaisse son utilité. La BSG (British Society of Gastroenterology) recommande un contrôle endoscopique tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois la deuxième année puis annuellement à partir de la troisième année (83). L'AGA (American Gastroenterological Association) a établi un rythme de surveillance en fonction de l'analyse histologique des biopsies de l'EBO (84).

Actuellement en France, l'utilisation de la radiofréquence œsophagienne est seulement indiquée pour le traitement de l'EBO en dysplasie de haut grade sans lésion visible ou à l'éradication de l'EBO résiduel après résection endoscopique d'un adénocarcinome superficiel.

Son efficacité pour le traitement des EBO en dysplasie de bas grade est en cours d'évaluation. La radiofréquence peut être proposée aux patients dont la dysplasie de bas grade persiste dans le temps. Elle semble avoir un effet bénéfique sur le risque de progression vers une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome, par rapport aux patients ayant eu une surveillance simple, dans les études rétrospectives (85). Une étude française prospective randomisée est en cours à ce sujet (86).

c. Electrocoagulation au plasma argon

L'électrocoagulation au plasma argon est une technique ablatrice de l'EBO résiduel largement validée, à faible coût. Cette technique permet de détruire la muqueuse œsophagienne, en ionisant un gaz, l'argon, qui va servir de conducteur entre la sonde d'électrocoagulation et le tissu.

Une étude randomisée, comparant le traitement de l'EBO restant par coagulation au plasma argon à la surveillance seule après résection endoscopique d'un adénocarcinome superficiel, a montré une diminution du risque de récurrence de lésion cancéreuse de 37 à 2% à 2 ans.

Cependant, la profondeur de coagulation dépend de la puissance réglée et du temps d'application, les temps d'examen sont augmentés en cas d'EBO long et selon l'expérience de l'endoscopiste. Le taux de sténoses secondaires est évalué à 9% (87).

d. Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique utilise une molécule photo-sensibilisante administrée par voie orale ou intra-veineuse, associée à une source lumineuse dédiée à cette technique, qui présente une longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption de cette molécule. Appliquée sur la zone d'EBO à traiter, cette source lumineuse va induire la formation de radicaux libres, permettant de détruire les cellules dysplasiques et métaplasiques.

Dans une grande étude multicentrique randomisée, la photothérapie dynamique permettait d'éradiquer la dysplasie de haut grade pour 77% des patients mais la moitié présentait une récurrence à 5 ans. Environ un tiers de ces patients présentaient une sténose œsophagienne au décours (88). Dans une autre étude, la métaplasie intestinale était détruite dans 68 à 83% des cas, avec un risque de glandes enfouies de 2 à 10%, taux supérieur à celui de la radiofréquence (89).

Ces taux de récurrence, de sténoses, les difficultés de réalisation et surtout la photosensibilité cutanée induite, ont fait délaisser cette technique au profit de la radiofréquence en France.

e. Cryothérapie

La cryothérapie, en spray ou au ballon, semble être une nouvelle technique prometteuse pour le traitement de l'EBO résiduel. Elle consiste à alterner des cycles rapides de refroidissement et réchauffement pour induire la destruction du tissu, grâce à un gaz liquéfié comme le nitrogène ou le dioxyde de carbone. Les taux d'éradication de l'EBO et de la dysplasie semblent similaires à ceux de la radiofréquence œsophagienne, respectivement entre 84 et 100% et 92 et 100% avec un effet durable dans le temps. Les taux de complications étaient similaires, essentiellement des sténoses pour 10% (90). L'avantage de la cryothérapie pourrait être de traiter la paroi œsophagienne sur une plus grande épaisseur, par rapport à la radiofréquence qui se limite elle aux 1000 premiers micromètres. Pour

l'instant, il n'a pas été comparé l'efficacité de la cryothérapie à celle de la radiofréquence dans l'éradication de l'EBO résiduel. Des études prospectives randomisées de grande ampleur sont attendues à ce sujet.

2. Radiofréquence

La radiofréquence œsophagienne a aussi été utilisée dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes, bien qu'elle ne permette pas d'analyse histologique. Dans une cohorte de 96 patients présentant au moins une lésion visible de carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage ou une dysplasie de haut grade, confirmée par biopsies, 84% eurent une réponse complète à 12 mois, après en moyenne 1.9 séances de radiofréquence. Le taux de complications était faible, évalué à 21%, essentiellement des sténoses après radiofréquence sur 360° (91).

Ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite dans les études européennes, avec des taux de progression vers un cancer invasif dans 30% des cas (92). Il n'y a plus eu d'étude comparant la radiofréquence œsophagienne au traitement de référence qu'est la résection endoscopique. Il n'existe donc actuellement pas de recommandations concernant l'utilisation de la radiofréquence pour les lésions de type épidermoïdes, dysplasiques ou cancéreuses.

3. Cryothérapie

La cryothérapie au ballon a également été testée dans l'éradication des carcinomes épidermoïdes superficiels œsophagiens chez quelques patients. Dans ces études rétrospectives, les résultats semblent encourageants, avec peu de récives à 1 an ou de complications. Cependant, le risque de méconnaître un carcinome épidermoïde invasif localisé, accessible à un traitement chirurgical, limite l'indication de cette technique ablatrice (93).

4. Chirurgie

a. Indications

La chirurgie était auparavant le traitement de référence des cancers superficiels de l'œsophage. Du fait d'une mortalité de 2 à 5% et d'une morbidité post-opératoire de 30 à 40% (4), pour des résultats de survie à 5 ans comparables, les résections endoscopiques ont été largement adoptées comme nouveaux standards de prise en charge.

En cas d'adénocarcinome œsophagien avec histologie défavorable, soit une invasion sous muqueuse de plus de 500 µm ou un envahissement des marges profondes ou la présence d'embolies tumorales veino-lymphatiques ou un faible grade de différenciation tumorale, un traitement chirurgical radical est indiqué, en raison du risque important d'envahissement ganglionnaire (59).

En cas de carcinome épidermoïde avec envahissement profond de la sous-muqueuse au-delà de 200 µm ou une lésion m3 ou sm1 avec autres facteurs histo-pronostiques péjoratifs, une prise en charge chirurgicale doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

b. Modalités

L'objectif d'une prise en charge chirurgicale est une résection complète R0 avec des marges longitudinales, supérieure et inférieure, et circonférentielle sans envahissement néoplasique (94).

La voie d'abord pour une œsophagectomie doit être adaptée à la localisation du pôle supérieur de la tumeur, afin d'obtenir une marge supérieure d'au moins 8 cm et inférieure de 5 cm. La marge circonférentielle doit être d'au moins 1 mm : une médiastinectomie monobloc permet de diminuer le risque d'envahissement de cette marge circonférentielle. Un examen extemporané des zones de recoupe chirurgicale doit être réalisé.

Le curage ganglionnaire doit comprendre au moins 15 ganglions dont 6 médiastinaux. Un curage du compartiment abdominal comportant les ganglions para-cardiaux droit et gauche, de la petite courbure et du pédicule gastrique gauche, doit toujours être réalisé. En cas de tumeur des deux tiers inférieurs de l'œsophage, un curage abdominal étendu, emportant les ganglions coéliquaux et à l'origine des artères hépatique commune et splénique peut être

proposé. Un curage trois champs est recommandé pour les tumeurs du tiers supérieur de l'œsophage.

Concernant la technique chirurgicale, il s'agira d'une œsophagectomie subtotale par voies transthoracique droite et laparotomie, ou technique de Lewis-Santy, pour les tumeurs des tiers moyen et inférieur de l'œsophage. Pour les lésions de l'œsophage cervical, il s'agira d'une œsophagectomie totale par voie transthoracique associée à une laparotomie et une cervicotomie ou technique d'Akiyama. Pour les lésions de la bouche œsophagienne, il devra être proposé une œsophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie totale circulaire si une radio-chimiothérapie ne peut pas être réalisée (94).

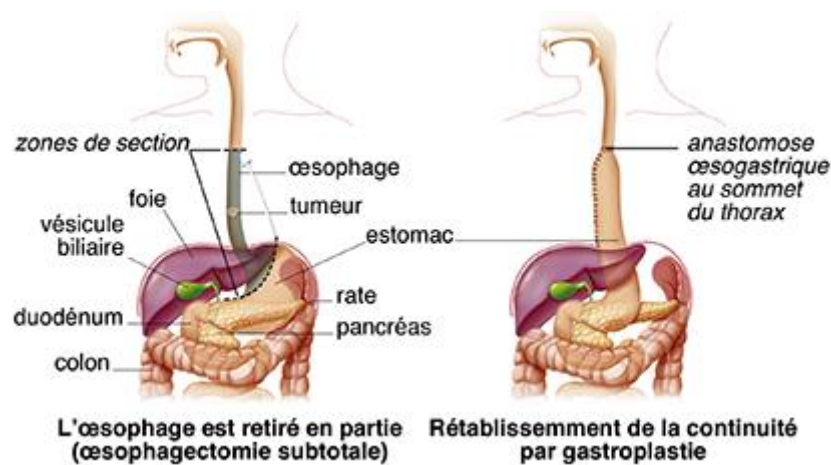


Figure 12 : Œsophagectomie subtotale par voie transthoracique (Intervention de Lewis-Santy) avec anastomose œsogastrique thoracique. D'après (95).

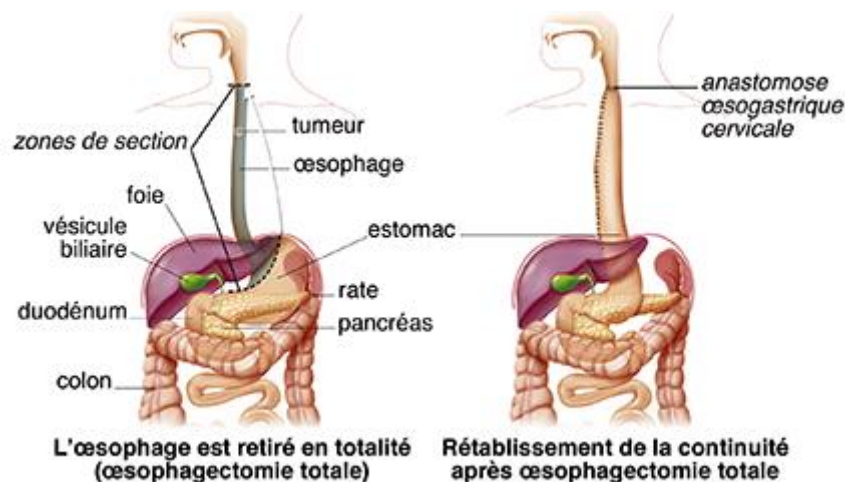


Figure 13 : Œsophagectomie totale avec anastomose cervicale (Intervention de Akiyama). D'après (95).

5. Radio-chimiothérapie

Le traitement complémentaire par radio-chimiothérapie n'est actuellement pas recommandé en Europe en cas de résection endoscopique non curative ou avec histologie défavorable. Il est seulement retenu comme une option, notamment pour les patients chez qui une prise en charge chirurgicale n'est pas envisageable, en l'absence d'étude européenne à ce sujet (58).

Une étude japonaise non randomisée a évalué l'efficacité d'une radio-chimiothérapie par 5-fluorouracile et cisplatine après résection endoscopique d'un carcinome épidermoïde œsophagien m3 ou sm1 chez des patients non éligibles à une prise en charge chirurgicale. Aucun de ces patients ne présenta de récurrence locale ou métastatique à 1 an, leur survie globale à 5 ans étant estimée à 87.5% (96).

De façon similaire, une étude rétrospective a comparé une radiochimiothérapie à base de 5-fluorouracile à l'œsophagectomie chez des patients traités par dissection sous muqueuse pour un cancer superficiel de l'œsophage m3 avec facteurs de risque d'envahissement ganglionnaire ou sm1, quel que soit le type histologique. Leur survie globale et sans récurrence étaient identiques, avec un taux de toxicités grade 3 de 6% (97). Une étude japonaise de phase II portant sur ce sujet est actuellement en cours (98).

E. Synthèse des recommandations

1. Pour le carcinome épidermoïde

Un traitement endoscopique d'un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage devra être proposé en cas d'aspect morphologique favorable, 0-II de la classification de Paris. Il sera suffisant et curatif en cas de lésion T1a m1 ou m2, sans critères histologiques défavorables (absence d'infiltration des marges latérales, bas grade tumoral, absence d'embolies vasculo-lymphatiques). En revanche, en cas de marges latérales positives, sans autre critère histologique péjoratif, un complément de traitement endoscopique devra être proposé. Le bénéfice de traitement complémentaire en cas de lésion T1a m3 ou T1b sm1 avec envahissement profond de moins de 200 µm sans facteurs histo-pronostiques négatifs, doit être mis en balance avec l'état général du patient et les risques de ces traitements, puisque le risque de dissémination ganglionnaire est faible. Au-delà de 200 µm

d'envahissement profond de la sous-muqueuse, le traitement endoscopique seul est insuffisant.

Pour les carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage, les recommandations européennes (52) et japonaises (71) sont en faveur de la dissection sous muqueuse en centre expert, qui permet d'obtenir un taux de résection monobloc plus important que la mucosectomie, notamment pour les lésions de plus de 20 mm. La mucosectomie reste une option en cas de lésion de 10 mm ou moins, si la résection monobloc semble possible de façon fiable. La résection endoscopique permet d'obtenir, quelle que soit la méthode utilisée, pour les tumeurs limitées au chorion, des taux de survie sans récurrence d'environ 100%, similaires à ceux d'une prise en charge chirurgicale (79).

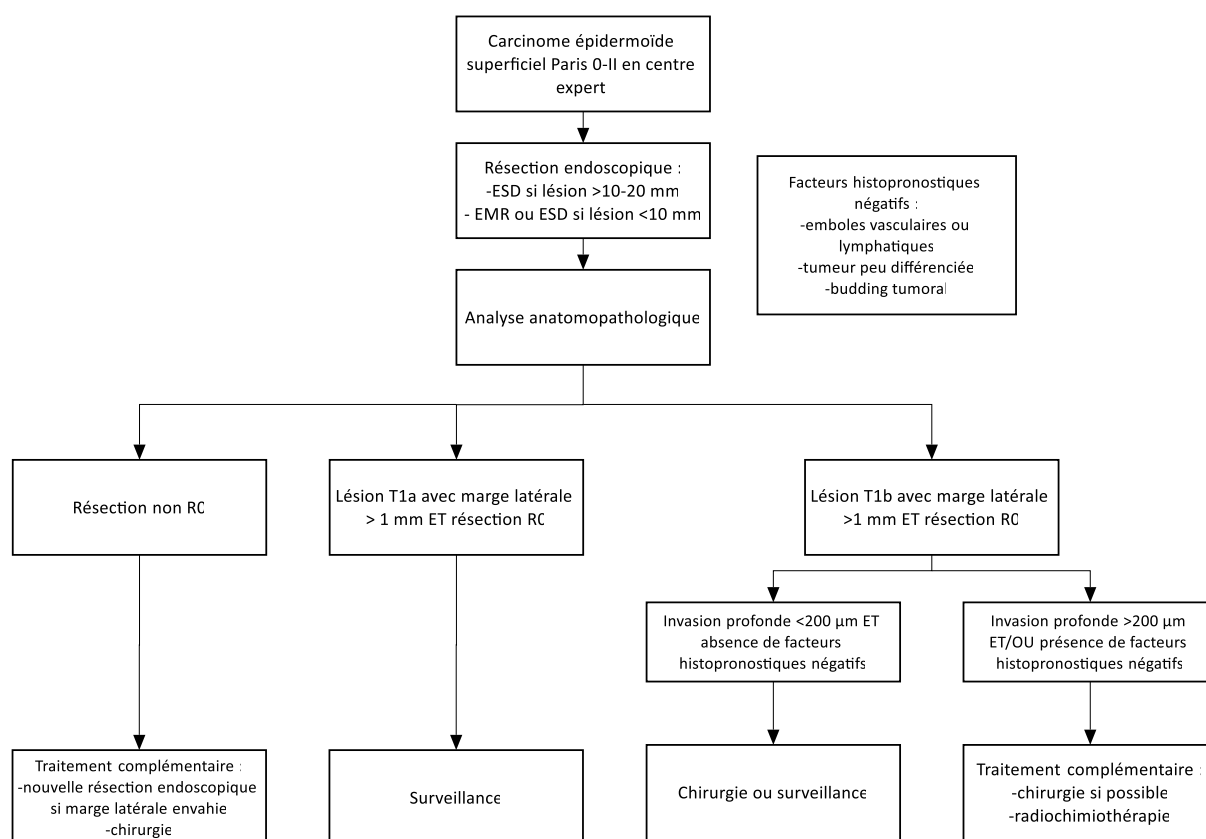


Figure 14 : Algorithme de prise en charge en cas de carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage.

Légende : ESD : dissection sous muqueuse ; EMR : mucosectomie.

2. Pour l'adénocarcinome

Un adénocarcinome œsophagien superficiel sera traité endoscopiquement en cas de lésion plane type 0-II de la classification de Paris. Il sera considéré comme complet et curatif en cas de lésion T1a envahissant seulement la muqueuse (m1, m2 ou m3). En cas de lésion T1b sm1 avec envahissement profond de la sous-muqueuse inférieur à 500 µm, sans facteurs histologiques négatifs, un traitement complémentaire peut être discuté, en fonction de l'état général du patient et des risques liés à ces traitements supplémentaires. En cas de lésion T1b sm1 avec envahissement profond de la sous-muqueuse au-delà de 500 µm, le traitement endoscopique seul est insuffisant et non curateur. En cas de marge latérale envahie sans autre facteur histologique péjoratif, un nouveau traitement endoscopique doit être préféré à une prise en charge radicale.

Pour l'adénocarcinome œsophagien, la dissection sous muqueuse n'a pas prouvé sa supériorité, en terme d'efficacité oncologique, par rapport à la mucosectomie pour les lésions muqueuses (22) : cette dernière technique peut donc être utilisée, même si elle ne garantit pas une résection en bloc, puisqu'elle permet des taux de résection R0 similaires et une morbidité moindre. Dans certains cas, tels que des lésions de taille supérieure à 15 mm, aux contours mal limités, à faible soulèvement après injection de sérum physiologique et suspects d'invasion sous-muqueuse, une dissection sous-muqueuse peut être préférée.

Après traitement endoscopique curatif d'un adénocarcinome œsophagien, un traitement complémentaire de l'EBO devra être réalisé afin d'éviter la survenue de lésions synchrones.

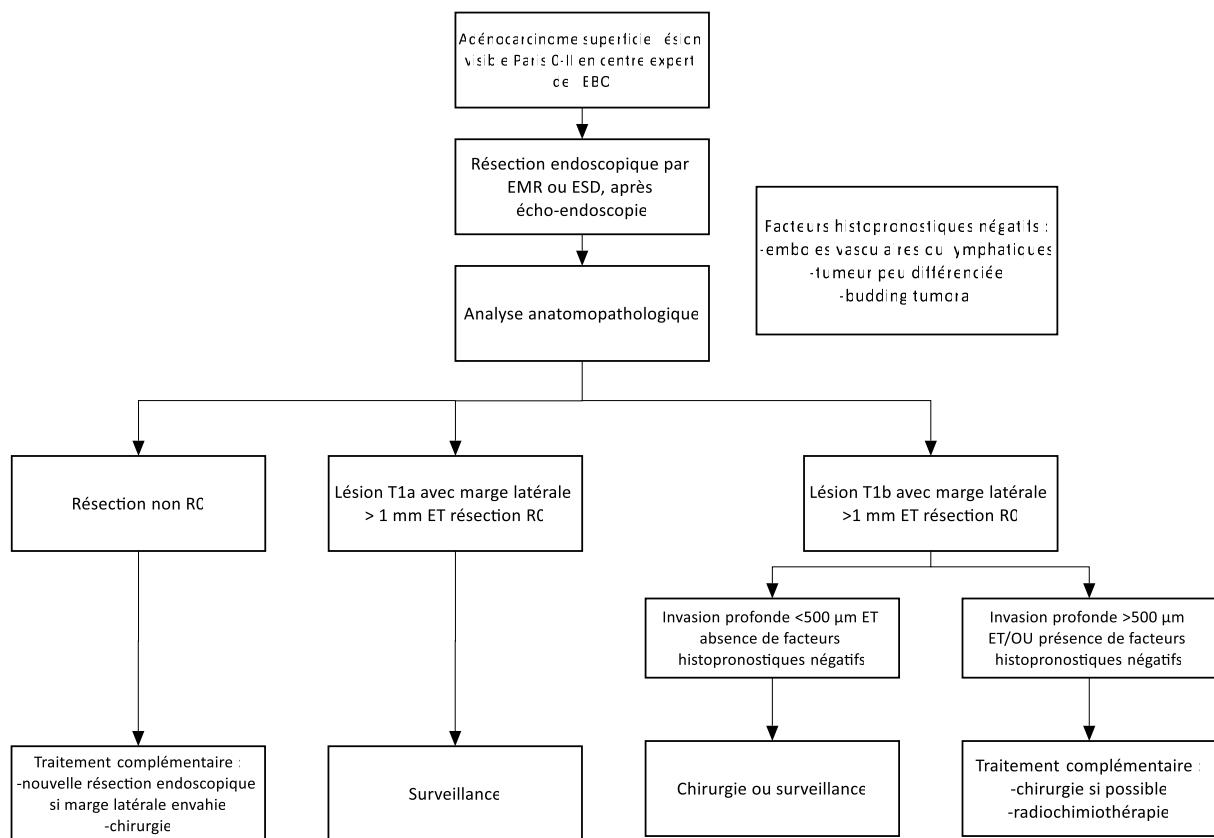


Figure 15 : Algorithme de prise en charge en cas d'adénocarcinome superficiel de l'œsophage.

Légende : ESD : dissection sous muqueuse ; EMR : mucoséctomie.

F. Surveillance

Il n'existe pas de recommandations de surveillance après traitement curatif endoscopique d'un adénocarcinome superficiel de l'œsophage développé sur un EBO (59).

Cependant, le risque de récurrence de métaplasie est estimé entre 8 et 20% à deux ans, dont la moitié avec une dysplasie (99) : la majorité de ces récurrences peuvent être à nouveau traitées endoscopiquement. A 5 ans après traitement endoscopique curatif, 15 à 30% des patients auront à nouveau de la métaplasie, 6.2% avec des lésions néoplasiques : la longueur de l'œsophage de Barrett était l'unique facteur significativement associé à ce risque (100). La surveillance est donc fonction de la longueur d'EBO restante.

Une endoscopie œso-gastro-duodénale doit être proposée dont le rythme peut être une fois tous les 3 mois la première année, puis une fois tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an. Elle devra être réalisée avec un endoscope haute résolution, en s'aidant d'une

chromoendoscopie à l'acide acétique ou électronique. Des biopsies devront être réalisées sur la ligne Z, où l'EBO récidive le plus fréquemment, sur la zone traitée à la recherche d'une récidive et sur toutes les anomalies muqueuses.

S'il a été décidé de ne pas réaliser de traitement complémentaire pour une lésion avec envahissement sous-muqueux inférieur à 500 µm, l'écho-endoscopie et le scanner peuvent permettre de détecter une récidive ganglionnaire ou métastatique, sans qu'il n'existe de recommandations à ce sujet.

Concernant la surveillance après résection d'un carcinome épidermoïde superficiel, bien que la dissection sous-muqueuse assure une résection en bloc curative dans plus de 95% des cas, les recommandations européennes sont en faveur de la réalisation d'une endoscopie œsogastroduodénale à 3 mois puis annuelle (52), à la recherche de lésions métachrones. L'endoscopie devra être réalisée avec un endoscope haute résolution et chromoendoscopie au Lugol ou virtuelle, avec biopsies ciblées en cas d'anomalies du relief muqueux. Il conviendra également de dépister des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL par une panendoscopie (58).

La réalisation d'un scanner et/ou d'une écho-endoscopie n'est pas pertinente en cas de tumeur m1 ou m2 sans critère histologique de mauvais pronostic. Ils peuvent être intéressants dans les cas de tumeurs sm1 avec envahissement profond de moins de 200 µm à la recherche d'une évolution ganglionnaire voire métastatique, si aucun traitement complémentaire n'a été réalisé.

Part II: original article

Endoscopic management of superficial esophageal cancers in 2019: preliminary results from a multicenter prospective study

Introduction

In 2018, esophageal cancer ranked as the seventh most common cancer and the sixth cause of death by cancer worldwide (1). However, wide variations exist in terms of incidence trends, due to distinct risk factors involved in the two main histological subtypes. For instance, squamous cell carcinoma (SCC) remains the most common histological type in East Asia due to smoking or alimentary carcinogens (37). Conversely, there is a striking rise of esophageal adenocarcinoma (EA) in the western population over the last decades due to lifestyle changes and the increasing incidence of obesity, gastroesophageal reflux (GERD) and Barrett's esophagus (BE) (101).

Despite marginal improvements in prognosis over the last years, the five-year survival rate of patients with esophageal cancer remains low, around 15%. The main reason is that the diagnosis is mostly obtained at an advanced stage in symptomatic patients (2). Conversely, superficial esophageal cancer (SEC) has a five-year survival rate above 90% (3). Moreover, the majority of SEC can be treated endoscopically, with similar efficiency and lower complication rates as compared to invasive surgery (4). Endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) are routinely performed for SEC treatment in Asia with excellent outcomes (102). While these techniques have been also actively developed in Europe over the last 10 years, there is a lack of informations regarding their efficacy and outcomes from a national perspective. Therefore, our study goal was to describe and evaluate the management of patients with SEC undergoing endoscopic resection.

Patients and methods

Study design

This multicenter, prospective, longitudinal study was approved by the Ethics committee of the University Hospital of Nantes, France. This study involved 28 gastroenterology Departments members of the “Groupe de Recherche et d’Action des Praticiens Hospitaliers en Endoscopie” (GRAPHE). All endoscopists were experienced in interventional endoscopy.

All patients over 18 years old with a histologically proven high-grade or SEC (AE or SCC) lesion referred for endoscopic resection were prospectively included. Non-inclusion criteria were as follows: history of any esophageal treatment (endoscopic, surgical or radiochemotherapy), absence of signed informed consent for endoscopic resection and pregnancy.

Baseline characteristics were collected before the resection, and all data concerning the endoscopic procedure were prospectively recorded.

Endoscopic procedure

The choice of the endoscopic characterization and resection method, as well as the devices used for the endoscopic procedure were at the endoscopist’s discretion. The estimated size, endoscopic aspect (Paris classification using white-light endoscopy, mucosal and vascular pattern using virtual chromoscopy and zoom when available), method (EMR or ESD) and devices used for resection were noted. Any potential per-procedure complication was recorded. Before and after resection, 3 anonymised pictures of all lesions as well as post-resection ulcers were sent for review in an electronic database. The resected specimen was sent for histopathologic evaluation, for final diagnosis according to the Japanese histologic classification and analysis of the resection margins.

Follow-up

According to the final histopathologic result, either endoscopic surveillance or complementary treatment were discussed according to European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) guidelines (52,59). Also, quality of life before and after resection was measured through three self-administred questionnaires: the 36-item Short Form Health Survey (SF-36, Appendix 1), the Dysphagia questionnaire (Appendix 2) and the Reflux Disease Questionnaire (RDQ, Appendix 3).

Outcomes and statistical analysis

The primary outcome was the description of the endoscopic procedure, according to the type of lesion. Secondary outcomes were: procedure's efficiency (en bloc resection, R0 resection rate, curative resection rate), procedure-related morbi and mortality, disease-free and overall survival and quality of life assessment.

Quantitative data were collected and analyzed by means, standard deviation (SD) and 95% confidence interval. Comparisons between groups were performed with Student's test. Qualitative data were formulated in percentage with confidence interval of 95%. Chi-2 and Fisher's tests were used to compare this qualitative data between groups. A value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Ethics

All patients provided informed consent to participate to the study. All patients were informed of the protocol by the investigator of each center: agreement was notified in their personal medical file. This study was approved by the University Hospital of Nantes's ethics committee, following agreement from the Committee for the Protection of Persons (CPP).

Results

Patients' characteristics

Between January and August 2019, a total of 32 patients (sex ratio 3.4; mean age 65.5 years old) were included in 11 centers.

Baseline demographic characteristics of patients are reported in **Table 9**.

Three patients had a BMI below 18.5 kg/m² and 9 were overweighted or obese. Most patients had a normal BMI. Three patients were active smokers and 9 were former smokers. Twenty-one-point nine percent of the patients drank more than 30 grams of alcohol per day. All patients had a good general condition, with a PS at 0 or 1 (83.3% and 16.7%, respectively). Three patients had a medical history of ear, nose and throat (ENT) squamous cell carcinoma. GERD was the most common symptom leading to initial detection of the esophageal lesion. No patients had anemia or melena.

A total of 27 and 12 patients were referred for a dysplastic or cancerous lesion developed on BE or squamous mucosa, respectively.

None patients had a previous treatment for no dysplastic or low-grade dysplasia esophageal lesion.

Primary outcome: lesion's characteristics

A total of 37 esophageal lesions were described in 32 patients. Lesion characteristics are reported in **Table 10**.

Before endoscopic resection, 64% of patients underwent endoscopic ultrasound (EUS) staging. All lesions were classified as uT1N0.

Dye-spray chromoendoscopy was performed in 12 cases (Indigo carmine, n=4; Acetic acid, n=3; Lugol, n=5). Conversely, 73% of lesions were described by virtual chromoendoscopy, namely by Narrow Band Imaging (NBI), Blue Light Imaging (BLI) and Linked-Color Imaging (LCI). Most lesions were located in the lower third esophagus, with a mean size of 29 x 18

millimeters. Most lesions were elevated (19% classified as Paris I) or flat and no lesion was excavated (Paris III). In total, 62% and 38% of lesions were developed in BE mucosa and squamous mucosa, respectively. Most lesions (78%) were resected en-bloc with no immediate visible residue of dysplasia or cancer after resection in 100% of cases.

Among 23 lesions developed on BE, more than half were adenocarcinomas. They were more frequently situated in the lower third of esophagus as compared to SCC lesions ($p=0.002$) and significantly flatter (Paris 0-IIa) and smaller than SCC lesions ($p=0.010$ for length and $p=0.002$ for width of lesions, respectively).

Regarding the SCC lesions, 85% were carcinomas. SCC were located in the middle or upper third esophagus, most classified as type 0-IIa or 0-IIb using the Paris classification.

EMR was used to treat 6 patients and 7 lesions (**Table 11**). A total of 26 patients and 30 lesions (81%) were treated by ESD, independently of histological types. No patients had complementary treatment during the same time. There was no association between histological type and choice of endoscopic treatment ($p=0.154$).

Secondary outcomes

Adequation between proposed and effective management

For the vast majority of cases, the endoscopist of the referral center decided to perform endoscopic treatment as first line therapy. Only 28.1% of treatment modalities were discussed in multidisciplinary meeting before endoscopic resection. Following endoscopic resection, 90% of patients were discussed in multidisciplinary meeting. The adequation between proposed and effective treatments was good (**Table 12**). In 81% of cases, endoscopic resection was complete, therefore no complementary treatment was necessary. A total of 8 patients underwent adjuvant therapy following resection (radiotherapy, $n=1$; radiochemotherapy, $n=1$, surgery, $n=6$). For 3 patients, adjuvant therapy was required but not performed because of severe comorbidities.

R0 curative resection rates depending on endoscopic treatment

For all lesion types, the R0 curative resection rate defined by final histology was 50% overall. It was better for lesions developed on BE mucosa, with 68.4% curative R0 resection, versus 26.7% for lesions developed on squamous mucosa (**Table 13**).

Among epidermoid lesions, more than 90% were carcinomas, mostly well-differentiated with R0 lateral and deep margins in 73% of cases. Lympho-vascular invasion was more frequent in SCC lesions than in adenocarcinomas. The high rate of non-R0 curative resection for epidermoid lesion appeared to be related to non-R0 margins resection, more lymphovascular embols and an important proportion of sm1 and sm2 lesions in Japanese classification.

For lesions developed on BE, 68% were cancerous and 32% were in high-grade dysplasia. The majority of esophageal adenocarcinoma were moderately or well-differentiated, with lateral and deep margins R0, without budding or perinerv involvement. The R0 curative resection rate was better compared to SCC lesion. Non-curative resection rate was 32%, involving presence of high-grade dysplasia or cancer on lateral and/or deep margins and sm2/sm3 lesions according to the Japanese classification.

The R0 curative resection rate was only of 50% for all lesions (**Table 14**). For lesions developed in BE, the R0 curative resection rate was significantly better as compared to SCC lesions (38% versus 12% respectively, $p=0.037$). The R0 curative resection rate for ESD was 32% and lower than non-curative resection rate, which was estimated at 47%. For EMR, the R0 curative resection rates was 18% and of 3% for non-curative resection rate ($p=0.085$).

Among 34 endoscopic resection procedures, 17 were considered as non curative, according to final histology, especially for 11 SCC lesions and 6 lesions on BE (**Table 15**). For these 11 SCC lesions, 3 had non-R0 or undetermined lateral margins and 4 non-R0 deep margin, with cancerous cell on margins. Lympho-vascular involvement was more important for SCC lesions as compared to lesions developed in BE. The peri-nerv involvement and the

budding were often unspecified. Five SCC lesions were classified as sm1 or more and five lesions on BE as sm2 or more according to the Japanese classification.

For these 11 epidermoid lesions not completely resected, 3 patients underwent surgery, two of which Akiyama procedure, and 4 patients had just a follow-up because of their comorbidities (**Table 16**). Among the 6 patients with non-curative endoscopic treatment for their lesions developed in BE, 3 underwent surgery, without further detail regarding the type of procedure, and 1 underwent radiochemotherapy. The other patients lost to follow-up.

Early and delayed complications rates

No per-procedural complication was noted in 81%. One perforation occurred during resection of an esophageal adenocarcinoma. Five bleeding episodes appeared during the resection of 4 lesions in BE and 1 during resection of SCC lesion. There was no complication related to anesthesia. No death related to the endoscopic procedures occurred. The rate of early complications was not significantly different according to resection for BE or SCC or endoscopic treatments ($p=0.384$ and $p=1.000$, respectively) (**Table 17**). All those early complications were treated by endoscopy, none of the patients underwent surgery.

Delayed complications, defined as occurring between day+1 and day+30 after endoscopic resection, occurred in 36% of cases (**Table 17**). These complications were more frequent for SCC lesions (3 patients had stenosis and 2 dysphagia). All were treated by endoscopy. For the patients treated for lesions in BE, one of them had a bleeding, one stenosis and another dysphagia. Patients with dysphagia or stenosis were treated by endoscopic dilatation or stenting. One patient had a post-procedural bleeding at day+1, successfully treated by endoscopic haemostasis. No surgical intervention was required. The occurrence of delayed complications seemed to be more frequent for patients treated by ESD but this result was not significant ($p=0.602$) (**Table 18**).

Symptoms and quality of life before and after treatment

Before endoscopic resection, the mean scores for physical components of SF-36 were between 60 and 80%. Regarding the mental components of SF-36, the mean scores ranged from 55% to 81%. The health transition score was of 45%: more than a half of patients considered their health status was worse as compared to the previous year. Also, physical functioning, emotional well-being, role limitations due to emotional problems and vitality scores were better after than before the endoscopic resection, but these differences were not statistically significant (**Table 19**).

The mean score for RDQ was 15/72 before endoscopic resection. The mean scores for each component, heartburn, dyspepsia and regurgitation, were similar, at 5/24. The post-procedural RDQ score was not statistically different after endoscopic resection.

The mean score for Dysphagia questionnaire was of 4/31 before endoscopic treatment and of 7/31 after endoscopic resection. This difference was statistically significant ($p=0.002$).

Discussion

The present study reflects real-life endoscopic practices to treat esophageal superficial cancers in France. It is the first study conducted in France with a prospective design involving a large number of centers. Despite recent guidelines on BE management (5) and ESD (72), the choice of endoscopic resection technique seems to be more dependent on local attitudes. In this study, ESD was preferred to treat all suspicious esophageal lesions, regardless of their size, especially if there were carcinoma cells on previous biopsies. We also confirmed that there are more lesions developed in BE than SCC lesions in France.

Our study has several strengths. Firstly, we launched this study in 28 centers both in public and private practice, which will reflect “real-life conditions” at the end of the study. All patients were prospectively included.

Secondly, we could provide data on oncologic efficacy of endoscopic treatments. The R0 curative resection rate was not different between EMR and ESD, due to a lot of incomplete treatment with ESD. Most patients with non-curative endoscopic treatment were able to benefit of complementary treatment with curative intent. Others patients could not undergo adjuvant therapy because of their general status or comorbidities.

On the other hand, the R0 curative resection rate was better for esophageal adenocarcinoma. This might be explained, at least in part, because of a better endoscopic expertise for BE than for SCC lesions in France. The complete resection rate was lower than those published in Japanese trials (79,80). It is possible that advanced imaging is seldomly in France as compared to Japan, especially regarding SCC lesions. However, it is interesting to note that virtual chromo-endoscopy techniques and zoom were used by the majority of endoscopists. In this study, we did not assess the accuracy of advanced criteria based on BING, BLINC or IPCL classifications. Further studies should focus on such approaches as compared to current guidelines (based on white-light and lugol chromoscopy in case of SCC lesions, and white-light endoscopy and Seattle protocol in case of BE lesions).

Thirdly, prospective evaluation of endoscopic complications ensured that no post-procedural event was missed. The rates of immediate or delayed complications were low, and in line with the ones reported by Japanese trials (80). This reflects the progresses achieved with

resection techniques, whether EMR or ESD was performed. All complications were treated by endoscopy and no post-procedural surgery or death due to the endoscopic procedure was reported. Dysphagia due to stenosis was more frequent in case of large endoscopic submucosal dissection of squamous cell carcinoma.

Also, one original aspect of our study is the evaluation of quality of life in this cohort of patients with pre-cancerous diseases or early superficial esophageal cancers. Indeed, while it is a major criteria in studies assessing chemotherapy in metastatic cancer, it has never been evaluated in endoscopic series to our knowledge. Moreover, our results suggest that most of patients treated by endoscopic resection experienced a negative physical or mental impact on their quality of life. This is difficult to interpret, since post-procedural symptoms were very diverse and unspecific. For instance, some people had no complaints whereas others had dysphagia, thoracic pain or GERD. For these patients, it could be interesting to assess their symptoms by dedicated questionnaires. In this study, there was no difference for reflux complains between before and after endoscopic treatment. However, at this stage of the study, we could only assess symptoms at 1 month, which might be too early to report the real impact on patient's GERD. In contrast, the patients had high scores for dysphagia questionnaire after endoscopic resection. This result can be explained by the fact that more patients with delayed complications completed questionnaires. Conversely, patients who had no complications and few symptoms, were less strict to complete questionnaires. Long term follow-up will provide data on symptoms evolution. The future clinical trials should take this medical care dimension into account.

Our study also has important limitations. Firstly, this paper reports preliminary results obtained in 32 patients while 100 patients will be recruited at the end of the study. Secondly, the heterogeneity in lesions subtypes and endoscopic techniques might hamper the evaluation of the efficacy of endoscopic treatments since samples might, in the end, be insufficient to allow high-quality statistical analysis. Thirdly, long-term follow-up data are still missing, as well as some important criteria required to evaluate patients' prognosis after endoscopic resection. For instance, a wide important heterogeneity was noted regarding pathology reports among centers. Indeed, budding, perinerval involvement and Japanese classification are not systematically specified in the histology report, while those criteria are critical prognosis factors driving the decision of adjuvant therapy or not. The reasons for this

heterogeneity remain to be elucidated, while recent guidelines tried to explicit the definition of an 'expert pathologist' (5).

Conclusion

In conclusion, this preliminary report provides important data on precancerous and early esophageal cancers treated by endoscopy in France in 2019. Most patients are eligible to endoscopic resection. The number of ESD procedures is rapidly increasing in France. This study also shows that the safety of EMR and ESD is now close to that of Japanese standards. However, some progresses are still necessary regarding curative resection rates and probably selection of patients according to optical characterization of lesions before resection. Mid and long-term results of this ongoing project should provide critical information on recurrence rates and quality of life in these patients (OESOFARE study).

Tables

Table 9: Patients demographic characteristics at baseline		Value
Number of patients, n		32
Age, mean (min-max), years		65,5 (50-86)
Sex male, n (%)		27 (84.4)
Performance status, n (%)		
	PS 0	25 (83.3)
	PS 1	5 (16.7)
BMI, n (%), kg/m ²		
	<18,5	3 (9.7)
	18.5-24.99	16 (51.6)
	25-29.99	9 (29.0)
	>30	3 (9.7)
Smoking status, n (%)		
	Non-smoker	20 (62.5)
	Former	9 (28.1)
	Active	3 (9.4)
Alcohol consumption, n (%)		
	Yes	7 (21.9)
	No	25 (78.1)
ENT ¹ squamous cell carcinoma history, n (%)		
	Yes	3 (9.4)
	No	29 (90.6)
Treatment, n (%)		
	Anti-platelet therapy	8 (25.0)
	Anticoagulation therapy	2 (6.3)
Symptoms at diagnosis, n (%)		
	Gastro-esophageal reflux disease	10 (31.3)
	Incidental finding	5 (15.6)
	Dysphagia	4 (12.5)
	Epigastralgia	3 (9.4)
	ENT ¹ squamous cell carcinoma extension work-up	2 (6.3)
	Barrett esophagus follow-up	2 (6.2)
	Hematemesis	1 (3.1)
	ENT ¹ squamous cell carcinoma history	1 (3.1)
	Loss of weight or anorexia	1 (3.1)
	Other	2 (6.3)
	Follow-up of another gastrointestinal disease	1 (3.1)
Previous treatment, n (%)		
	Yes	0 (0)
	No	32 (100.00)
Barrett esophagus on biopsies, n (%)		19 (59.4)
	Low-Grade dysplasia	1 (5.3)
	High-Grade dysplasia	8 (42.1)
	Carcinoma	10 (52.6)

Squamous cell lesion on biopsies, n (%)	13 (40.6)
Low-Grade dysplasia	0 (0)
High-Grade dysplasia	2 (15.8)
Carcinoma	10 (84.6)

Legend : 1 : Ear, Nose and Throat

Table 10: Lesions characteristics in endoscopy	Overall	Lesions on Barrett's esophagus	Lesions on squamous mucosa	p value
Number of lesions, n (%)	37	23 (62.2)	14 (37.8)	NA
Endoscopic ultrasound before resection, n (%)	23 (63.9)	13 (59.1)	10 (71.4)	0.491
Histological status on pre-therapeutic biopsies, n (%)				0.101
Low-grade dysplasia	1 (2.7)	1 (4.3)	0 (0)	
High-grade dysplasia	12 (32.4)	10 (43.5)	2 (15.4)	
Carcinoma	24 (64.9)	12 (52.2)	12 (84.6)	
Dye-spray chromo-endoscopy, n (%)				0.408
None	25 (67.6)	16 (69.6)	9 (64.3)	
Lugol's iodine	5 (13.5)	2 (8.7)	3 (21.4)	
Indigo carmine	4 (10.8)	2 (8.7)	2 (14.3)	
Acetic acid	3 (8.1)	3 (13.0)	0 (0)	
Virtual chromo-endoscopy, n (%)				0.638
None	10 (27.1)	7 (30.4)	3 (21.4)	
NBI	14 (37.8)	7 (30.4)	7 (50.0)	
BLI	11 (29.7)	7 (30.4)	4 (28.6)	
LCI	2 (5.4)	2 (8.8)	0 (0)	
Location, n (%)				0.002
Upper third	4 (10.8)	0 (0)	4 (28.6)	
Middle third	9 (24.3)	3 (13.1)	6 (42.9)	
Lower third	18 (48.7)	15 (65.2)	3 (21.4)	
Gastroesophageal junction Siewert 1	5 (13.5)	4 (17.4)	1 (7.1)	
Gastroesophageal junction Siewert 2	1 (2.7)	1 (4.3)	0 (0)	
Gastroesophageal junction Siewert 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Paris classification, n (%)				0.786
Ip	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Is	7 (19.4)	5 (22.7)	2 (14.3)	
Ila	15 (41.8)	10 (45.5)	5 (35.7)	
Ilb	7 (19.4)	3 (13.6)	4 (28.6)	
Ilc	7 (19.4)	4 (18.2)	3 (21.4)	
III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Lesion length, mean (min-max), mm	28.7 (6.0-80.0)	22.4 (6.0-60.0)	39.1 (10.0-80.0)	0.010
Lesion width, mean (min-max), mm	18.4 (6.0-60.0)	14.2 (6.0-28.0)	25.4 (10.0-60.0)	0.002
Macroscopic R0 resection, n (%)				NA
Yes	37 (100)	23 (100)	14 (100)	
No	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Piecemeal resection, n (%)				0.683
Yes	8 (21.6)	6 (26.1)	2 (14.3)	
No	29 (78.4)	17 (73.9)	12 (85.7)	

Table 11: Type of endoscopic treatment according to histological types	Overall	Lesions on Barrett's esophagus	Lesions on squamous mucosa	
Number of lesions, n (%)	37 (100)	23 (62.2)	14 (37.8)	
ESD ¹ , n (%)	30 (81.1)	17 (45.9)	13 (35.1)	p=0.154
EMR ² , n (%)	7 (18.9)	6 (16.2)	1 (2.7)	

Legend : 1 : Endoscopic Submucosal Dissection ; 2 : Endoscopic Mucosal Resection

Table 12: Management of patients before and after endoscopic resection	Value
Number of patients, n (%)	32
Multidisciplinary meeting before treatment, n (%)	9 (28.1)
Proposed treatment, n (%)	
Endoscopic resection	32 (100)
Treatment decision by, n (%)	
Gastro-enterologist	25 (78.1)
Multidisciplinary meeting	6 (18.8)
Surgeon	1 (3.1)
Multidisciplinary meeting after treatment, n (%)	26 (89.7)
Proposed treatment after endoscopic resection, n (%)	
Follow-up	17 (68.0)
Surgery	6 (24.0)
Radiotherapy	1 (4.0)
Chemoradiotherapy	1 (4.0)
Effective treatment after endoscopic resection, n (%)	
Follow-up	17 (68.0)
Surgery	6 (24.0)
Radiotherapy	1 (4.0)
Chemoradiotherapy	1 (4.0)
Reasons for lack of complementary treatment, n (%)	
Complete resection	13 (81.3)
Significant comorbidities	3 (18.8)
Patient refused the adjuvant treatment	0 (0)

Table 13: Histological characteristics of lesions	Overall	Lesions on Barrett's esophagus	Lesions on squamous mucosa
Number of lesions, n (%)	34 (100)	19 (55.9)	15 (44.1)
Curative resection, n (%)	17 (50.0)	13 (68.4)	4 (26.7)
Definitive histological status, n (%)			
Low-grade dysplasia	1 (2.9)	0 (0)	1 (6.7)
High-grade dysplasia	6 (17.6)	6 (31.6)	0 (0)
Carcinoma	27 (79.4)	13 (68.4)	14 (93.3)
Differentiation, n (%)			
Well	13 (48.2)	4 (30.8)	9 (64.3)
Moderately	11 (40.7)	7 (53.8)	4 (28.6)
Poorly	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unspecified	3 (11.1)	2 (15.4)	1 (7.1)
Lateral margins R0, n (%)	28 (82.4)	17 (89.5)	11 (73.3)
Deep margin R0, n (%)	27 (79.4)	16 (84.2)	11 (73.3)
In case of non-R0 resection margins, n (%)			
High grade dysplasia	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0)
Carcinoma	9 (90.0)	5 (83.3)	4 (100.0)
Vascular involvement, n (%)	4 (11.8)	1 (5.3)	3 (20.0)
Lymphatic involvement, n (%)	5 (14.7)	0 (0)	5 (33.3)
Peri-nerval involvement, n (%)			
Yes	1 (3.7)	1 (7.7)	0 (0)
No	22 (81.5)	11 (84.6)	11 (78.6)
Unspecified	4 (14.8)	1 (7.7)	3 (21.4)
Budding, n (%)			
Yes	1 (3.7)	1 (7.7)	0 (0)
No	17 (63.0)	10 (76.9)	7 (50.0)
Unspecified	9 (33.3)	2 (15.4)	7 (50.0)
Japanese classification, n (%)			
m	2 (7.4)	2 (15.4)	0 (0)
m1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
m2	2 (7.4)	0 (0)	2 (14.3)
m3	7 (26.0)	2 (15.4)	5 (35.7)
sm	1 (3.7)	1 (7.6)	0 (0)
sm1	5 (18.5)	3 (23.1)	2 (14.3)
sm2	6 (22.2)	3 (23.1)	3 (21.4)
sm3	2 (7.4)	2 (15.4)	0 (0)
Unspecified	2 (7.4)	0 (0)	2 (14.3)

Table 14: Curative resection rates according to histological type and endoscopic treatment		R0 curative resection	Non-curative resection	
Histological type, n (%)				
Lesions on Barrett esophagus		13 (38.2)	6 (17.6)	p=0.037
Lesions on squamous mucosa		4 (11.8)	11 (32.4)	
Overall		17 (50.0)	17 (50.0)	
Endoscopic treatment, n (%)				
ESD ¹		11 (32.4)	16 (47.1)	P=0.085
EMR ²		6 (17.6)	1 (2.9)	
Overall		17 (50.0)	17 (50.0)	

Legend : 1 : Endoscopic Submucosal Dissection ; 2 : Endoscopic Mucosal Resection

Table 15: Reasons of non curative resection	Overall	Lesions on Barrett's esophagus	Lesions on squamous mucosa
Number of lesions, n (%)	17 (100.0)	6 (35.3)	11 (64.7)
Lateral margins, n (%)	5 (29.4)	2 (33.3)	3 (27.3)
Non-R0 lateral margins	4 (23.5)	2 (33.3)	2 (18.2)
Unspecified	1 (5.9)	0 (0)	1 (9.1)
Non-R0 deep margin	7 (41.2)	3 (50.0)	4 (36.4)
In case of non-R0 resection margins, n (%)			
High-grade dysplasia	1 (10.0)	0 (0)	1 (16.7)
Carcinoma	9 (90.0)	4 (100.0)	5 (83.3)
Vascular involvement, n (%)	4 (23.5)	1 (16.7)	3 (27.3)
Lymphatic involvement, n (%)			
Yes	5 (29.4)	0 (0)	5 (45.5)
Unspecified	1 (5.9)	0 (0)	1 (9.1)
Peri-nerval involvement, n (%)			
Yes	1 (5.9)	1 (16.7)	0 (0)
Unspecified	4 (23.5)	1 (16.7)	3 (27.3)
Budding, n (%)			
Yes	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unspecified	8 (47.1)	2 (33.3)	6 (54.6)
Japanese classification, n (%)			
m3	5 (29.4)	0 (0)	5 (45.4)
sm1	2 (11.8)	0 (0)	2 (18.2)
sm2	6 (35.2)	3 (50.0)	3 (27.3)
sm3	2 (11.8)	2 (33.3)	0 (0)
sm	1 (5.9)	1 (16.7)	0 (0)
Unspecified	1 (5.9)	0 (0)	1 (9.1)

Table 16: Management after non-curative resection	All lesions	Lesions on Barrett esophagus	Lesions on squamous mucosa
Non curative R0 resection rate, n (%)	17 (100)	6 (35.3)	11 (64.7)
Effective treatment after endoscopic resection, n (%)			
Surgery	6 (54.5)	3 (75.0)	3 (42.9)
Follow up	4 (36.4)	0 (0)	4 (57.1)
Chemoradiotherapy	1 (9.1)	1 (25.0)	0 (0)
Reasons for lack of complementary treatment, n (%)			
Significant comorbidities	4 (100)	0 (0)	4 (100)
Patient refused the adjuvant treatment	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Table 17: Complications per patients after endoscopic resection	All lesions	Lesions on Barrett's esophagus	Lesions on squamous mucosa
Per-procedural complications, n (%)			
None	26 (81.3)	14 (73.7)	12 (92.3)
Bleeding	5 (15.6)	4 (21.0)	1 (7.7)
Perforation	1 (3.1)	1 (5.3)	0 (0)
Management of early complications, n (%)			
Endoscopy	6 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)
Surgery	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Delayed complications, n (%)			
None	16 (64.0)	9 (69.2)	7 (58.3)
Stricture	4 (16.0)	1 (7.7)	3 (25.0)
Dysphagia	3 (12.0)	1 (7.7)	2 (16.7)
Bleeding	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0)
Other	1 (4.0)	1 (7.7)	0 (0)
Management of delayed complications, n (%)			
Endoscopic treatment	8 (88.9)	3 (75.0)	5 (100.0)
Follow-up	1 (11.1)	1 (25.0)	0 (0)

Table 18: Complication rates according to histological type and endoscopic treatment		Per-procedural complications		Delayed complications	
Histological type, n (%)					
Lesions on Barrett's esophagus		5 (15.6)	p=0.384	4 (16.0)	p=0.688
Lesions on squamous mucosa		1 (3.1)		5 (20.0)	
All lesions		6 (18.7)		9 (36.0)	
Endoscopic treatment, n (%)					
ESD ¹		5 (15.6)	p=1.000	7 (28.0)	p=0.602
EMR ²		1 (3.1)		2 (8.0)	
All treatments		6 (18.7)		9 (36.0)	

Legend: 1: Endoscopic Submucosal Dissection; 2: Endoscopic Mucosal Resection

Table 19: Means and comparisons of questionnaires scores before and after endoscopic resection		Before endoscopic resection	After endoscopic resection	p value
Number of patients, n (%)		29	17	NA
SF-36 ¹ , mean (min-max), %				
Bodily pain		80.2 (12.5-100.0)	75.3 (45.0-100.0)	0.191
Physical functioning		79.7 (15.0-100.0)	79.7 (15.0-100.0)	0.990
Role limitations due to health problem		62.1 (0-100.0)	58.8 (0-100.0)	0.575
General health perception		60.4 (15.0-100.0)	60.0 (15.0-100.0)	0.897
Social functioning		80.6 (37.5-100.0)	76.5 (37.5-100)	0.276
Emotional well-being		73.8 (40.0-100.0)	74.2 (52.0-100.0)	0.864
Role limitations due to emotional problem		72.4 (0-100.0)	78.4 (0-100.0)	0.329
Vitality		55.4 (10.0-100.0)	58.0 (35.0-90.0)	0.395
Health change		44.8 (0-100.0)	44.7 (0-100.0)	0.979
RDQ ² , mean (min-max), n (/72)		15.1 (6.0-60.0)	13.7 (6.0-26.0)	0.558
Heartburn, (/24)		5.4 (2.0-20.0)	5.1 (2.0-13.0)	0.783
Dyspeptic complaints, (/24)		5.0 (1.0-23.0)	4.5 (2.0-12.0)	0.630
Regurgitation, (/24)		4.8 (2.0-20.0)	4.1 (1.0-11.0)	0.394
GERD, (/48)		10.1 (4.0-38.0)	9.2 (4.0-24.0)	0.541
Dysphagia questionnaire, mean (min-max), n (/31)		3.8 (0-20.0)	7.1 (0-14.0)	0.002

Legend: 1: Short Form Health Survey; 2: Reflux Disease Questionnaire.

Bibliographie

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Lami FHA, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 1 nov 2018;4(11):1553-68.
2. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttman 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 Oxf Engl* 1990. oct 2015;51(15):2144-57.
3. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, Swisher SG, Correa AM, Ajani JA, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* août 2005;29(8):1079-85.
4. 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.* nov 2014;98(5):1769-74; discussion 1774-1775.
5. Weusten B, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau J-M, Esteban J-M, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 25 janv 2017;49(02):191-8.
6. CDU-HGE. Chapitre 1 : Œsophage. In : Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier-Masson ; octobre 2017. p. 1-17. [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-1_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
7. Barret M, Terris B, Chaussade S. Recommandations pour les cancers superficiels du tube digestif . Partie 1 : règles générales de la prise en charge des cancers superficiels du tube digestif. *Acta Endosc.* 1 juill 2017;47(4):164-7.
8. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 1 juill 2015;1(4):505-27.
9. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* mars 2015;64(3):381-7.
10. Allemani C, Matsuda T, Carlo VD, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet.* 17 mars 2018;391(10125):1023-75.
11. 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.* sept 2008;57(9):1200-6.
12. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* Aug 2010;101(8):1900-20;quiz 1943.

13. 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*. nov 2006;131(5):1392-9.
14. Jiang M, Li H, Zhang Y, Yang Y, Lu R, Liu K, et al. Transitional basal cells at the squamous-columnar junction generate Barrett's oesophagus. *Nature*. 26 2017;550(7677):529-33.
15. Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. sept 2008;5(9):517-26.
16. Zeki S, Fitzgerald RC. Targeting care in Barrett's oesophagus. *Clin Med Lond Engl*. déc 2014;14 Suppl 6:s78-83.
17. Thota PN, Vennalaganti P, Vennelaganti S, Young P, Gaddam S, Gupta N, et al. Low Risk of High-Grade Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma Among Patients With Barrett's Esophagus Less Than 1 cm (Irregular Z Line) Within 5 Years of Index Endoscopy. *Gastroenterology*. 2017;152(5):987-92.
18. Pohl H, Pech O, Arash H, Stolte M, Manner H, May A, et al. Length of Barrett's oesophagus and cancer risk: implications from a large sample of patients with early oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. févr 2016;65(2):196-201.
19. 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*. juill 2012;61(7):970-6.
20. 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*. juin 2014;79(6):897-909.e4; quiz 983.e1, 983.e3.
21. 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*. mars 2008;67(3):394-8.
22. Anderson LA, Watson RP, 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 WJG*. 14 mars 2007;13(10):1585-94.
23. Bortoli N de, Martinucci I, Piaggi P, Maltinti S, Bianchi G, Ciance E, et al. Randomised clinical trial: twice daily esomeprazole 40 mg vs. pantoprazole 40 mg in Barrett's oesophagus for 1 year. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):1019-27.
24. Jankowski JAZ, Caestecker J de, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *The Lancet*. 4 août 2018;392(10145):400-8.
25. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res Phila Pa*. oct 2008;1(5):329-38.
26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.

27. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology*. janv 2002;122(1):26-33.
28. Riley T, Pursell H, Ang Y. Biomarkers in Barrett's oesophagus. *J Lab Precis Med* 2018;3:90.
29. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 22 août 2016;48(09):843-64.
30. Verbeek RE, Leenders M, Ten Kate FJW, van Hillegersberg R, Vleggaar FP, van Baal JWPM, et al. Surveillance of Barrett's esophagus and mortality from esophageal adenocarcinoma: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. août 2014;109(8):1215-22.
31. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1523-30.
32. Stachler MD, Camarda ND, Deitrick C, Kim A, Agoston AT, Odze RD, et al. Detection of Mutations in Barrett's Esophagus Before Progression to High-Grade Dysplasia or Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018;155(1):156-67.
33. Abnet CC, Arnold M, Wei W-Q. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):360-73.
34. Wang Q-L, Xie S-H, Wahlin K, Lagergren J. Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Epidemiol*. 19 juin 2018;10:717-28.
35. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1 nov 1995;274(17):1359-62.
36. Kochhar R, Sethy PK, Kochhar S, Nagi B, Gupta NM. Corrosive induced carcinoma of esophagus: report of three patients and review of literature. *J Gastroenterol Hepatol*. avr 2006;21(4):777-80.
37. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. juin 2014;109(6):822-7.
38. Wang Q-L, Xie S-H, Li W-T, Lagergren J. Smoking Cessation and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 01 2017;109(12).
39. Andrici J, Eslick GD. Hot Food and Beverage Consumption and the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. déc 2015;49(6):952-60.
40. Chen X, Winckler B, Lu M, Cheng H, Yuan Z, Yang Y, et al. Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Area of China. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0143603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143603>.
41. Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, Liu FS, Nieberg RK, Yu Y, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Cancer*. 15 sept 1994;74(6):1686-92.

42. Collège Français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. Item 295 : Tumeurs de la cavité buccale, naso-sinusiennes et du cavum, et des voies aérodigestives supérieures. [Internet] 2017 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur <https://campusorl.fr/espace-etudiants/2eme-cycle-ecni/item-295-tumeurs-de-la-cavite-buccale-naso-sinusiennes-et-du-cavum-et-des-voies-aerodigestives-superieures/>
43. Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2001;12(5):643-6.
44. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 1 nov 2018;68(6):394-424.
45. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 14 sept 2013;19(34):5598-606.
46. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122p [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
47. Igaki H, Kato H, Tachimori Y, Daiko H, Fukaya M, Yajima S, et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 déc 2001;20(6):1089-94.
48. Yu Z, Li XM, Huai M, Lu GJ, Wang C, Wang QY, et al. Clinic features and prognostic analysis for T1 esophagus cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese Journal of Oncology]*. 23 avr 2018;40(4):268-73.
49. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):152-162.
50. Das A, Singh V, Fleischer DE, Sharma VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol*. juin 2008;103(6):1340-5.
51. Endoscopic Classification Review (ECR) Groupe. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy*. juin 2005;37(6):570-8.
52. Bories E, Barret M, Chaussade S. Traitement endoscopique des carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage. *Acta Endosc*. 1 juill 2017;47(4):192-4.
53. Morita FHA, Bernardo WM, Ide E, Rocha RSP, Aquino JCM, Minata MK, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017 Jan 13;17(1):54.
54. 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*. Dec 2006;38(12):1206-12.

55. Bhattacharyya R, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. The role of acetic acid in the management of Barrett's oesophagus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. juin 2015;39(3):282-91.
56. Qumseva BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et Al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Dec 2013;11(12):1562-70.e1-2.
57. Wani S, Abrams J, Edmundowicz SA, Gaddam S, Hovis CE, Green D, et al. Endoscopic Mucosal Resection Results in Change of Histologic Diagnosis in Barrett's Esophagus Patients with Visible and Flat Neoplasia: A Multicenter Cohort Study. *Dig Dis Sci*. juin 2013;58(6):1703-9.
58. Lledo G, Mariette C, Raoul JL, Dahan L, Landi B, Conroy T, et Al. "Cancer de l'œsophage". *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 09-2016. [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage>
59. Bories E, Barret M, Chaussade S. Adénocarcinomes superficiels œsophagiens. *Acta Endosc*. juill 2017;47(4):187-91.
60. Kubo K, Fujino MA. Ultra-high magnification endoscopy of the normal esophageal mucosa. *Gastrointest Endosc*. juill 1997;46(1):96-7.
61. Oyama T, Inoue H, Arima M, Momma K, Omori T, Ishihara R, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus*. 2017;14(2):105-12.
62. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F, Bhattacharyya R, Basford P, Longcroft-Wheaton G, et al. OC-068 Blue light imaging for barrett's neoplasia classification (blinc): the development and validation of a new endoscopic classification system to identify barrett's neoplasia. *Gut*. 1 juill 2017;66(Suppl 2):A36-7.
63. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F, Alkandari A, Bhattacharyya R, Longcroft-Wheaton G, et al. BLUE LIGHT IMAGING FOR BARRETT'S NEOPLASIA CLASSIFICATION (BLINC): A NEW ENDOSCOPIC CLASSIFICATION IN BARRETT'S OESOPHAGUS. *Endoscopy* 2018;50(04):S34 [Internet]. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1637127>
64. Selves J. Modalités de prise en charge d'une résection endoscopique et critères anatomopathologiques d'une résection curative. *Acta Endosc*. 1 mars 2017;47(2-3):154-8.
65. Manner H, Pech O, Heldmann Y, May A, Pauthner M, Lorenz D, et al. The frequency of lymph node metastasis in early-stage adenocarcinoma of the esophagus with incipient submucosal invasion (pT1b sm1) depending on histological risk patterns. *Surg Endosc*. juill 2015;29(7):1888-96.
66. Almangush A, Karhunen M, Hautaniemi S, Salo T, Leivo I. Prognostic value of tumour budding in oesophageal cancer: a meta-analysis. *Histopathology*. janv 2016;68(2):173-82.
67. Bollschweiler E, Baldus SE, Schröder W, Prenzel K, Gutschow C, Schneider PM, et al. High Rate of Lymph-Node Metastasis in Submucosal Esophageal Squamous-Cell Carcinomas and Adenocarcinomas. *Endoscopy*. févr 2006;38(2):149-56.

68. Dunbar KB, Spechler SJ. The Risk of Lymph Node Metastases in Patients with High Grade Dysplasia or Intramucosal Carcinoma in Barrett's Esophagus: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* juin 2012;107(6):850-63.
69. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, et al. Early Barrett's carcinoma with « low-risk » submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. *Am J Gastroenterol.* oct 2008;103(10):2589-97.
70. Tajima Y, Nakanishi Y, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Yamaguchi H, et al. Significance of involvement by squamous cell carcinoma of the ducts of esophageal submucosal glands. Analysis of 201 surgically resected superficial squamous cell carcinomas. *Cancer.* 15 juill 2000;89(2):248-54.
71. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. Esophagus. 2017;14(1):1-36.
72. 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.* 28 août 2015;47(09):829-54.
73. 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.* avr 2016;48(4):330-8.
74. 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.* juill 2011;74(1):35-43.
75. 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.* sept 2007;39(9):779-83.
76. 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.* mars 2011;43(3):177-83.
77. Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez PH. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy.* févr 2015;47(2):103-12.
78. 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.* 2017;66(5):783-93.
79. Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc.* nov 2009;70(5):860-6.
80. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, et al. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc.* août 2010;72(2):255-64, 264.e1-2.

81. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, Pech O, Ragunath K, Weusten BLAM, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut*. avr 2016;65(4):555-62.
82. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, Alvarez Herrero L, Sondermeijer CMT, Visser M, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial. *Gut*. juin 2011;60(6):765-73.
83. Fitzgerald RC, Pietro M di, Ragunath 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*. 1 janv 2014;63(1):7-42.
84. American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. mars 2011;140(3):1084-91.
85. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH, Agarwalla A, Abrams JA, et al. Radiofrequency Ablation Is Associated With Decreased Neoplastic Progression in Patients With Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology*. sept 2015;149(3):567-576.e3; quiz e13-14.
86. Prat F. Radiofrequency Ablation for Barrett Oesophagus With Low Grade Dysplasia. *ClinicalTrials.gov Identifier NCT 01360541*. [Internet]. [cité 24 avr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01360541>
87. Manner H, Rabenstein T, Pech O, Braun K, May A, Pohl J, et al. Ablation of residual Barrett's epithelium after endoscopic resection: a randomized long-term follow-up study of argon plasma coagulation vs. surveillance (APE study). *Endoscopy*. janv 2014;46(1):6-12.
88. Bronner MP, Overholt BF, Taylor SL, Haggitt RC, Wang KK, Burdick JS, et al. Squamous overgrowth is not a safety concern for photodynamic therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. janv 2009;136(1):56-64; quiz 351-2.
89. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, Lightdale CJ, Kimmey M, Nava HR, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc*. sept 2007;66(3):460-8.
90. Thota PN, Arora Z, Dumot JA, Falk G, Benjamin T, Goldblum J, et al. Cryotherapy and Radiofrequency Ablation for Eradication of Barrett's Esophagus with Dysplasia or Intramucosal Cancer. *Dig Dis Sci*. mai 2018;63(5):1311-9.
91. He S, Bergman J, Zhang Y, Weusten B, Xue L, Qin X, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for early esophageal squamous cell neoplasia: report of safety and effectiveness from a large prospective trial. *Endoscopy*. mai 2015;47(5):398-408.
92. Haidry RJ, Butt MA, Dunn J, Banks M, Gupta A, Smart H, et al. Radiofrequency ablation for early oesophageal squamous neoplasia: Outcomes form United Kingdom registry. *World J Gastroenterol WJG*. 28 sept 2013;19(36):6011-9.
93. Canto MI, Abrams JA, Künzli HT, Weusten B, Komatsu Y, Jobe BA, et al. Nitrous oxide cryotherapy for treatment of esophageal squamous cell neoplasia: initial multicenter international

- experience with a novel portable cryoballoon ablation system (with video). *Gastrointest Endosc.* 1 févr 2018;87(2):574-81.
94. Commission d'évaluation de la SFCD. Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association de Chirurgie Hépato-biliaire et de Transplantation hépatique (ACHBT) [Internet]. [cité 13 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sfchirurgiedigestive.fr/ressources/recommandations>
 95. Haute Autorité de Santé - Label conjoint INCa-HAS - Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_966357/fr/label-conjoint-inca-has-cancerologie-digestive-pratiques-chirurgicales
 96. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, Nakagawa S, Tsukagoshi H, Fujita M, et al. EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* févr 2004;59(2):199-204.
 97. Suzuki G, Yamazaki H, Aibe N, Masui K, Sasaki N, Shimizu D, et al. Endoscopic submucosal dissection followed by chemoradiotherapy for superficial esophageal cancer: choice of new approach. *Radiat Oncol Lond Engl.* 14 déc 2018;13(1):246.
 98. Kurokawa Y, Muto M, Minashi K, Boku N, Fukuda H, Gastrointestinal Oncology Study Group of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). A phase II trial of combined treatment of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy for clinical stage I esophageal carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508. *Jpn J Clin Oncol.* oct 2009;39(10):686-9.
 99. Pasricha S, Bulsiewicz WJ, Hathorn KE, Komanduri S, Muthusamy VR, Rothstein RI, et al. Durability and predictors of successful radiofrequency ablation for Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2014;12(11):1840-1847.e1.
 100. Anders M, Bähr C, El-Masry MA, Marx AH, Koch M, Seewald S, et al. Long-term recurrence of neoplasia and Barrett's epithelium after complete endoscopic resection. *Gut.* 1 oct 2014;63(10):1535-43.
 101. Coleman HG, Xie S-H, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154(2):390-405.
 102. 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.* août 2014;59(8):1862-9.

Appendices

Appendix 1: The 36-item Short Form Health Survey (SF-36).

1/ Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- ☐ 1-Excellente ☐ 2-Très bonne ☐ 3-Bonne ☐ 4-Médiocre ☐ 5-Mauvaise

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- ☐ 1-Bien meilleur que l'an dernier ☐ 2-Plutôt meilleur ☐ 3-A peu près pareil
☐ 4-Plutôt moins bon ☐ 5-Beaucoup moins bon

3/ Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours.

Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Liste d'activités	1-OUI beaucoup limité(e)	2-OUI peu limité(e)	3-NON pas du tout limité(e)
A Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport,...	☐ 1	☐ 2	☐ 3
B Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	☐ 1	☐ 2	☐ 3
C Soulever et porter les courses	☐ 1	☐ 2	☐ 3
D Monter plusieurs étages par l'escalier	☐ 1	☐ 2	☐ 3
E Monter un étage par l'escalier	☐ 1	☐ 2	☐ 3
F Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	☐ 1	☐ 2	☐ 3
G Marcher plus d'un kilomètre à pied	☐ 1	☐ 2	☐ 3
H Marcher plusieurs centaines de mètres	☐ 1	☐ 2	☐ 3
I Marcher une centaine de mètre	☐ 1	☐ 2	☐ 3
J Prendre un bain, une douche ou s'habiller	☐ 1	☐ 2	☐ 3

4/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	☐ 1-Oui	☐ 2-Non
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	☐ 1-Oui	☐ 2-Non
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	☐ 1-Oui	☐ 2-Non
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	☐ 1-Oui	☐ 2-Non

5/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(e) ou déprimé(e)) :

A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	☐ 1-Oui	☐ 2-Non
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	☐ 1-Oui	☐ 2-Non
C		
Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	☐ 1-Oui	☐ 2-Non

6/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?

☐1- Pas du tout ☐2-Un petit peu ☐3-Moyennement ☐4-Beaucoup ☐5-Enormément

7/ Au cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques ?)

☐1- Nulle ☐2-Très faible ☐3-Faible ☐4-Moyenne ☐5-Grande ☐6-Très grande

8/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limitées dans votre travail ou vos activités domestiques ?

☐1-Pas du tout ☐2-Un petit peu ☐3-Moyennement ☐4-Beaucoup ☐5-Enormément

9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines.

Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

1-En permanence / 2-Très souvent / 3-Souvent / 4-Quelque fois / 5-Rarement / 6-Jamais	
A	
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
B	
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
C	
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
D	
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
E	
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
F	
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
G	
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
H	
Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6
I	
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie, vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

- ☐1-En permanence ☐2-Une bonne partie du temps ☐3-De temps en temps
☐4-Rarement ☐5-Jamais

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

1- Totalement vraie / 2- Plutôt vraie / 3- Je ne sais pas / 4- Plutôt fausse / 5- Totalement fausse	
A	
Je tombe malade plus facilement que les autres	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
B	
Je me porte aussi bien que n'importe qui	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
C	
Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5
D	
Je suis en excellente santé	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

Questionnaire sur la dysphagie

Date de cette enquête et de notation: / / / / /

S'il vous plaît, cochez la case qui est valable pour vous (un par question).

1. **Avez-vous des difficultés pour avaler des aliments solides?**
 - ☐ 0-Non
 - ☐ 1-Oui, moins d'une fois par semaine
 - ☐ 2-Oui, 2-3 fois par semaine
 - ☐ 3-Oui, presque tous les jours
 - ☐ 4-Oui, plus d'une fois par jour
 2. **Avez-vous des difficultés à avaler en buvant?**
 - ☐ 0-Non
 - ☐ 1-Oui, moins d'une fois par semaine
 - ☐ 2-Oui, 2-3 fois par semaine
 - ☐ 3-Oui, presque tous les jours
 - ☐ 4-Oui, plus d'une fois par jour
- (Seulement si vous avez répondu oui à la question 1 ou 2)
3. **Où vous ressentez-vous le passage difficile pendant les déglutitions?**
 - ☐ 1-Derrière le sternum (sternum), juste en dessous de la gorge
 - ☐ 2-Au milieu du sternum
 - ☐ 3-En bas du sternum, juste au-dessus de l'estomac
 4. **Souffrez-vous de douleurs dans la poitrine?**
 - ☐ 0-Non
 - ☐ 1-Oui, moins d'une fois par semaine
 - ☐ 2-Oui, 2-3 fois par semaine
 - ☐ 3-Oui, presque tous les jours
 - ☐ 4-Oui, plus d'une fois par jour
 5. **Souffrez-vous d'une sensation de brûlure derrière le sternum?**
 - ☐ 0-Non
 - ☐ 1-Oui, moins d'une fois par semaine
 - ☐ 2-Oui, 2-3 fois par semaine
 - ☐ 3-Oui, presque tous les jours
 - ☐ 4-Oui, plus d'une fois par jour
 6. **Avez-vous la sensation que les aliments remontent vers la gorge?**
 - ☐ 0-Non
 - ☐ 1-Oui, moins d'une fois par semaine
 - ☐ 2-Oui, 2-3 fois par semaine
 - ☐ 3-Oui, presque tous les jours
 - ☐ 4-Oui, plus d'une fois par jour

(Seulement si vous avez répondu oui à la question 1 ou 2)

7. Depuis combien de temps avez-vous des problèmes de déglutition?

- ☐ 1-Moins de 1 mois
- ☐ 2-Moins de 3 mois
- ☐ 3-Moins de 1 année
- ☐ 4-Plus de 1 année

(Seulement si vous avez répondu oui à la question 1 ou 2)

8. Comment vos problèmes de déglutition ont-ils commencé?

- ☐ 1- Soudain, un jour à l'autre
- ☐ 2- Peu à peu
- ☐ 3- Ne sait pas

(Seulement si vous avez répondu oui à la question 1 ou 2)

9. Avez-vous perdu du poids à cause de vos problèmes de déglutition?

- ☐ 0- Non
- ☐ 1-Oui

Si oui, combien de kg:

Poids actuel: kg

Votre taille: cm

Questionnaire reflux (RDQ)

Merci de répondre à chaque question en cochant une seule case par ligne

1. Sur les 7 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous ressenti les symptômes suivants ?

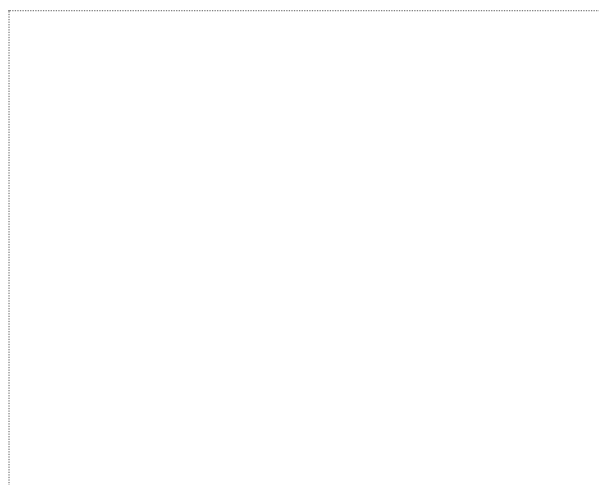
	1- Jamais	2- Moins d'1 fois par semaine	3- Un jour /semaine	4- 2-3 jours /semaine	5- 4-6 jours /semaine	6- Tous les jours
a. une brûlure derrière le sternum	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
b. une douleur derrière le sternum	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
c. une brûlure au niveau du creux de l'estomac	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
d. une douleur au niveau du creux de l'estomac	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
e. un goût acide dans la bouche	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
f. une remontée désagréable de liquide ou d'aliments depuis l'estomac	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

2. Sur les 7 derniers jours, comment classeriez-vous l'intensité des symptômes suivants?

	1- Nulle	2- Très légère	3- Légère	4- Modérée	5- Forte	6- Très forte
a. une brûlure derrière le sternum	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
g. une douleur derrière le sternum	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
h. une brûlure au niveau du creux de l'estomac	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
i. une douleur au niveau du creux de l'estomac	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
j. un goût acide dans la bouche	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
k. une remontée désagréable de liquide ou d'aliments depuis l'estomac	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

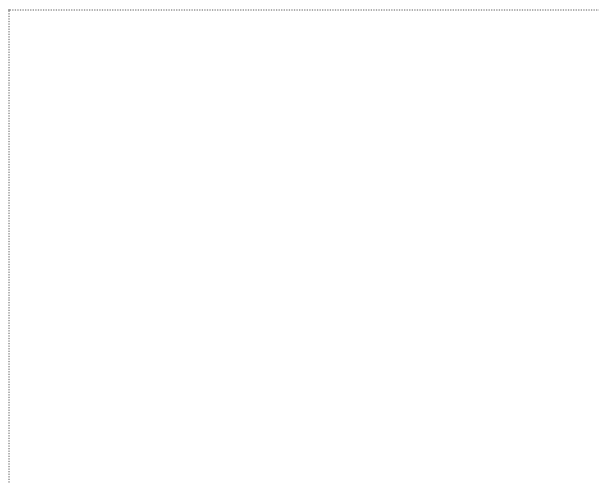
Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

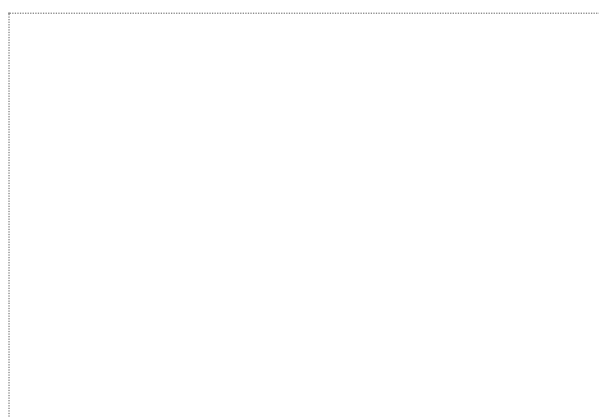


Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

**Traitements endoscopiques des cancers superficiels de l'œsophage en 2019 :
résultats préliminaires d'une étude prospective multicentrique**

RESUME

Introduction : Les résections endoscopiques sont les traitements de choix des cancers superficiels de l'œsophage au Japon, mais sont peu fréquentes en France.

Objectif : Décrire les pratiques de résection endoscopique des dysplasies de haut grade et des cancers superficiels de l'œsophage en France.

Méthodes : Nous avons inclus prospectivement des patients adultes ayant une dysplasie de haut grade ou un cancer superficiel de l'œsophage, traités endoscopiquement, dans 28 services de Gastro-entérologie en France.

Résultats : Entre octobre 2018 et août 2019, 32 patients et 37 lésions furent traités : 64.9% étaient cancéreuses. Vingt-trois lésions étaient développées sur EBO et 14 étaient de type épidermoïde. Le taux de dissection sous muqueuse était de 45.9% pour les lésions sur EBO et de 35.1% pour les lésions épidermoïdes ($p=0.217$). Le taux de résection curative R0 était de 50% toutes lésions confondues : il était de 38.2% pour les lésions sur EBO, significativement meilleur que celui des lésions épidermoïdes ($p=0.037$). Les complications, rares et indépendantes de la technique de résection ($p=0.602$) furent traitées en endoscopie.

Conclusion : En France, l'ESD est préférentiellement utilisée pour traiter les cancers superficiels de l'œsophage, quel que soit le type histologique. Le taux de résection R0 est plus faible qu'au Japon : une meilleure formation à reconnaître les lésions éligibles à un tel traitement pourrait permettre d'améliorer ces résultats.

MOTS-CLES

Cancers superficiels de l'œsophage, Résection endoscopique, Dissection sous muqueuse

Endoscopic management of superficial esophageal cancers in 2019: preliminary results from a multicenter prospective study

ABSTRACT

Introduction: Endoscopic resections are the best treatments of superficial esophageal cancers in Japan, but in France, these practices are less common.

Objective: To describe the endoscopic resection practices for high-grade dysplasia and superficial esophageal cancers in France.

Methods: We prospectively included adult patients affected by a high-grade dysplasia or superficial esophageal cancer and treated by endoscopic resection, in 28 French Gastroenterology departments, all members of the GRAPHE.

Results: Between January and August 2019, 32 patients and 37 lesions were treated: 64.9% were cancerous. Twenty-three lesions were developed on Barrett esophagus and 14 on squamous mucosa. The Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) rates were of 45.9% and 35.1% for lesions developed in Barrett esophagus and squamous mucosa respectively ($p=0.217$). The R0 curative resection rate for all lesions was of 50%: it was of 38.2% for lesions on Barrett esophagus and significantly better than those for squamous cell carcinomas ($p=0.037$). The complications were rare, independent of resection techniques ($p=0.602$) and treated by endoscopy.

Conclusion: French endoscopists prefer to use ESD to treat superficial esophageal cancer, regardless of histological type. The R0 curative resection rate is lower than those published in Japanese trials: a better training to characterize these lesions could improve these results.

KEYWORDS

Superficial esophageal cancers, Endoscopic resection, Endoscopic submucosal dissection