

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2018

Par Jérémie ALBOUYS

Né le 13 octobre 1989 à Cahors

**RESULTATS DE LA DISSECTION SOUS MUQUEUSE RECTALE EN
FRANCE : ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE EN
CENTRES EXPERTS**

Thèse dirigée par le Docteur Jérémie JACQUES

Examineurs :

Mr. Le Professeur Denis SAUTEREAU	Président
Mme. Le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI	Juge
Mme. Le Professeur Muriel MATHONNET	Juge
Mr. Le Docteur Jérémie JACQUES	Juge
Mr. Le Docteur Paul CARRIER	Invité
Mr. Le Docteur Romain LEGROS	Invité



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2018

Par Jérémie ALBOUYS

Né le 13 octobre 1989 à Cahors

Résultats de la dissection sous muqueuse rectale en France : Étude rétrospective multicentrique en centres experts.

Thèse dirigée par le Docteur Jérémie Jacques

Examineurs :

Mr. Le Professeur Denis SAUTEREAU

Président

Mme. Le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI

Juge

Mme. Le Professeur Muriel MATHONNET

Juge

Mr. Le Docteur (MCU) Jérémie JACQUES

Juge

Mr. Le Docteur Paul CARRIER

Juge

Mr. Le Docteur Romain LEGROS

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

Au Professeur Sautereau, qui me fait l'honneur d'être président du jury, et que je remercie pour son encadrement et ses conseils tout au long de mon internat. Ce fut un plaisir de travailler 4 ans dans votre service et aux côtés de l'homme qui a su faire de Limoges un centre de référence d'endoscopie digestive.

Vos conseils, notamment en endoscopie, resteront importants pour la suite de ma carrière.

Au Professeur Loustaud-Ratti, dont l'expertise en hépatologie et en médecine interne aura éclairé bien des situations complexes au cours de ces années.

Un grand remerciement également pour votre soutien et les corrections de mon projet de recherche qui occupera mon année 2018-2019.

Je vous suis reconnaissant pour avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Mathonnet, avec qui j'ai effectué timidement mes premiers pas à l'hôpital il y a bientôt 10 ans et qui m'a communiqué sa passion pour l'appareil digestif.

Votre expertise chirurgicale et votre disponibilité ont été une aide précieuse au cours de mon internat.

Je suis honoré de votre présence comme membre de ce jury.

Je souhaiterai remercier tout particulièrement mon directeur de thèse, le Docteur Jérémie Jacques pour son encadrement au cours de ce travail, qui m'aura amené beaucoup plus loin que mon imagination pouvait l'espérer, de Barcelone à Budapest !

De manière plus générale, je te serai reconnaissant pour ton encadrement au cours de ces années d'internat et pour avoir su, grâce à ta motivation sans faille et cette « pression douce », mais constante, dont tu as le secret, m'inculquer une rigueur et une certaine vision de la médecine.

Tu resteras plus qu'un simple chef de thèse pour moi.

Au Docteur Romain Legros, endoscopiste exceptionnel, clinicien hors pair, joueur de baseball semi professionnel...(la légende raconte même qu'il a survécu seul à une colique nephretique).

Souvent piquant mais toujours juste, il m'aura, parfois avec un désagréable sentiment de culpabilité et d'impuissance, fait beaucoup progresser.

J'espère avoir intégré tous ses conseils en endoscopie digestive, son pragmatisme et son sens de l'humour bien à lui (parfois plus difficile à déchiffrer qu'une mauvaise coupe d'écho endoscopie).

Au Docteur Paul Carrier, qui m'aura permis, presque toujours dans la bonne humeur (à partir du lundi 11h45 et à distance de mes brillants diagnostics neurologiques de dimanche soir) d'apprendre des tas de choses, de l'hépatologie à la grande Histoire du Limousin.

Ses selfies mémorables, son bureau à l'ambiance feutrée et son goût pour la grande musique (Ozone entre autres) resteront longtemps dans ma mémoire...Ses sévices corporels également.

Il a beau prétendre souvent le contraire, il nous apporte à tous et j'espère qu'il s'en rend compte, et je le remercie pour sa présence dans ce jury.

Au Docteur Debette-Gratien, pour sa grande expertise dans le domaine de la transplantation hépatique dont la réputation fait écho jusque dans les couloirs de l'hôpital Paul Brousse.

Vos passages dans le service auront toujours été enrichissants, tout autant que les précieuses pauses café en week-end d'astreinte !

Au Docteur Le Sidaner, pour son expertise en MICI, qui en fait une interlocutrice de choix pour les patients difficiles. Je la remercie également pour sa disponibilité et sa bienveillance avec les patients, et les internes !..

Au Docteur Valgueblasse, dont le franc parlé aura fait plus d'une victime, moi y compris, pendant ces 4 ans d'internat...Mais en réalité, c'était souvent justifié et toujours pour mon bien ! Je retiendrai tes précieux conseils en endoscopie, en tourisme et en éducation canine.

Au Dr Daloko, pour son flegme et son calme en toutes circonstances.

A tous les médecins ayant contribué à ma formation :

Le Dr Boubaddi et le Dr Burgevin pour leur patience et leur encadrement lors de mes premiers pas dans cette spécialité

Le Dr Gameiro pour m'avoir fait confiance

Le Dr Pralong et le Dr Loustaud qui ont fait de moi un (presque) radiologue

Le Dr Bianchi pour ses expériences multiples et le Dr Tabouret pour sa sympathie à mon égard.

A mes co internes et anciens co internes :

Ceux qui sont déjà passé de l'autre côté de la barrière...

Le Dr Hugo Lepetit que j'ai découvert en tant qu'externe, balbutiant à son premier semestre, et qui est devenu au cours de son internat et de son clinicat un grand gastro-entérologue. Assurément un modèle de progression dont j'ai essayé de m'inspirer au cours de ces 4 années (en conservant toutefois mon libre arbitre de ne pas venir au travail en short).

Au Dr Sophie Geyl, la meilleure d'entre nous comme dirait un ancien illustre corrézien, toujours à la pointe du savoir. Des connaissances qui n'égaleront toutefois jamais son sens de l'humour mais aussi sa capacité d'écoute car Sophie c'est aussi une oreille attentive (la gauche) pour entendre les confessions de ses collègues.

Le Dr Maurel, à qui je dédie sa chanson préférée, avec qui j'ai passé de très bon moment dans le service. Toujours de bonne humeur et de bons conseils, malgré mon humour parfois, très légèrement, graveleux (Tristan confirme).

A son acolyte de maternité et fidèle co-interne le Dr Laurianne Lehmann, redoutable d'efficacité pour franchir tous les obstacles du quotidien, en médecine ou à cheval.

A Martin, sans qui cet internat n'aurait pas été le même, pour nos fous rires, notre soutien mutuel et tous ces stages partagés ensemble, je te remercie. Je n'aurais pas pensé dire ça un jour mais ce mec, avec ses chaussures bateau, son pull cachemire sur les épaules et son badge François Fillon 2017, c'est mon pote.

A Anaïs, le petit rayon de soleil du service avec qui j'ai partagé de très bons semestres.

Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie corrézienne avec Sylvain et j'espère que tu viendras nous voir !!

A Rebecca, que je ne peux malheureusement designer ici par un de ses surnoms affectueux dont j'ai le secret. Merci pour ta patience lors de mes multiples agressions, ton humour et ce superbe ventilateur qui m'a sauvé la vie.

A Marion, avec qui on aura partagé 6 mois très sympa. J'ai appris à découvrir la fille derrière le megaphone, et ce fut un plaisir.

A Olivier et Baptiste avec qui je regrette de ne pas avoir partagé un semestre, car j'en suis sûr, on aurait bien rigolé !

A Clémentine, qui a repris avec courage mon flambeau au fin fond de la Corrèze, et Claire personnage clé du monde de la nuit, les jeudi soir, en Limousin.

Aux plus jeunes Amélie et Morgane à qui je souhaite toute la réussite qu'elles méritent.

A tout le personnel soignant du service, en hospitalisation ou en endoscopie, patients et indulgents à nos débuts, un peu plus complices et chambreurs quand les années passent...

Vous avez tous contribué, à votre manière, à rendre le quotidien parfois difficile, un peu plus agréable.

A mes amis, d'ici et d'ailleurs,

Claire et Fred pour sa présence quasi-quotidienne, par sms, comme s'il n'était jamais parti, avec qui j'ai pu partager mes doutes, mes projets et nos relecture mutuelle de thèse (et du foot, beaucoup de foot)

Les cadurciens de la première heure, Pierre et Géraldine, Romain et Anna, Dorian et Laure.

A Joris et Guillaume, nos 2 réanimateurs. A Maité, Ben et Marie, Pierre et Bruno

Malgré nos emplois du temps et la distance, on sait tous qu'on peut compter les uns sur les autres.

A Ugo pour son rôle en D4..

A Mathilde et Mathieu, les rescapés limougeauds pour tous ces moments toujours agréables.

A mes parents,

Ma mère pour son soutien, sa disponibilité, ses encouragements et sa fierté toujours indispensable dans les moments difficiles.

Mon père dont je n'oublierai jamais l'émotion lors de l'annonce du résultat du concours de première année

A mon Frère,

Pour son soutien et sa présence, essentiellement au cours de mes 2eme et 3eme années de médecine, quand on savait utiliser notre temps libre..

A ma famille : Mélanie, Romain, Bruno, Hortense, mes grands parents

A Philippe et Marie-Thérèse pour leur soutien et leur sympathie à mon égard.

A Catalina, la meilleure pour la fin, qui me permet de laisser l'hôpital sur le pas de la porte par son sourire, son optimisme et son énergie débordante.

Merci pour ton soutien et ta présence pendant ces années d'études, qui sont passées si vite à tes cotés... Heureusement ce n'est que le début.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Le cancer colorectal.....	20
I.1. Épidémiologie du cancer colorectal	28
I.2. Anatomie et carcinogènèse	28
I.3. Facteurs de risque.....	30
I.4. Principes du dépistage du cancer colorectal	33
I.5. Outils pour le dépistage :	35
I.5.1. Recherche de sang dans les selles	
I.5.2. La coloscopie	
II. Les polypes colorectaux	37
II.1. Séquence Adénome-Cancer	37
II.2. Les adénomes conventionnels.....	38
II.3. Les polypes festonnés.....	39
II.4. Caractérisation des polypes	41
II.4.1. Étude morphologique des polypes	
II.4.2. Étude de surface	
III. Méthodes de résection	51
III.1. Résection et analyse histologique.....	51
III.2. La mucosectomie	53
III.3. La dissection sous muqueuse.....	55
III.4. La chirurgie	58
III.5. Synthèse des recommandations européennes pour la prise en charge des polypes.....	59
IV. Résultats de la dissection sous muqueuse rectale en France : Étude multicentrique rétrospective en centres experts.....	61
IV.1. Introduction :	61
IV.2. Matériel et Méthodes :.....	62
IV.3. Objectifs de l'étude	65
IV.4. Résultats :.....	66
IV.5. Discussion.....	79
IV.6. Conclusion	82
V. Références:.....	83
Annexes	91
Serment d'Hippocrate.....	118

Table des illustrations

<i>Illustration 1 : Voies de carcinogenèse colique.....</i>	<i>39</i>
<i>Illustration 2 : Classification de Paris et risque d'invasion ganglionnaire.....</i>	<i>44</i>
<i>Illustration 3 : Les différents type de LST et le risque d'invasion ganglionnaire.....</i>	<i>45</i>
<i>Illustration 4 : Les différents type de pit pattern, adapté de Kudo.....</i>	<i>46</i>
<i>Illustration 5 : Classification de Sano.....</i>	<i>48</i>
<i>Illustration 6 : Classification NICE.....</i>	<i>50</i>
<i>Illustration 7 : Classification WASP.....</i>	<i>51</i>
<i>Illustration 8 : Classification CONNECT.....</i>	<i>52</i>
<i>Illustration 9 : Envahissement sous muqueux et risque d'invasion ganglionnaire.....</i>	<i>54</i>
<i>Illustration 10 : Principe de la mucosectomie piecemeal.....</i>	<i>55</i>
<i>Illustration 11 : Principe de la dissection sous muqueuse.....</i>	<i>57</i>
<i>Graphique 1 adapté de Kudo, représentatif de la nature histologique selon le pit pattern.....</i>	<i>47</i>
<i>Graphique 2 : Comparaison des groupe R0 et non R0.....</i>	<i>74</i>
<i>Graphique 3 : Comparaison des procédures selon leur réalisation exclusivement en ESD ou non.....</i>	<i>76</i>
<i>Graphique 4 : Comparaison des vitesses et des durées de procédure selon l'expérience.....</i>	<i>77</i>
<i>Graphique 5 : Comparaison des résultats techniques et complications selon l'expérience.....</i>	<i>78</i>
<i>Graphique 6 : Comparaison des vitesses et durée de procédure selon le centre.....</i>	<i>79</i>
<i>Graphique 7 : Comparaison des résultats oncologique selon le centre.....</i>	<i>79</i>

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Stratification du risque et stratégies de dépistage du cancer colorectal en France.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 2 : Polype à haut risque et polype à bas risque.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 3 : Caractéristiques de la population, des procédures d'ESD et des lésions.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 4 : Résultats, objectif principal.....</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 5 : Comparaison entre les procédures avec et sans complication.....</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 6 : Comparaison entre le groupe récurrence locale et absence de récurrence.....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 7 : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de résection R0.....</i>	<i>76</i>

Liste des abréviations

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

HTA : Hypertension artérielle

HAS : Haute Autorité de Santé

IMS : Instabilité des « microsattellites »

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

CCR : Cancer Colorectal

LST : Laterally Spreading Tumours

NBI : Narrow Band Imaging

ESD : Endoscopic submucosal dissection

TEM : Trans Endoscopic Microchirurgie

I. Le cancer colorectal

I.1. Épidémiologie du cancer colorectal

En France, selon l'INVS, le cancer colorectal a une incidence de 45.000 cas sur l'année 2017. Il se situe au 3eme rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme (après la prostate et le poumon) et au 2eme rang chez la femme (après le cancer du sein)

La mortalité, bien qu'en diminution depuis 1980, représente en 2017 près de 18.000 cas, soit le 2eme cancer le plus meurtrier.

I.2. Anatomie et carcinogénèse

Le rectum fait suite au colon sigmoïde, et s'étend sur 15 cm, divisé en 3 parties :

- Le bas rectum dont le pôle supérieur est situé à 5 cm de la marge anale
- Le moyen rectum étendue de 5 à 10 cm de la marge anale
- Le haut rectum de 10 à 15 cm de la marge anale

Il a une partie supérieure recouverte de péritoine viscéral et une partie inférieure non péritonisée.

Le rectum dans sa partie sous-péritonéale est situé au sein d'une loge fibreuse, entouré d'un tissu cellulo-lymphatique appelé le mésorectum. Il contient les lymphatiques et les branches de division des vaisseaux et des nerfs à destination rectale.

Le mésorectum est entouré d'une enveloppe fine mais toujours individualisable, appelée feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia recti.

Les autres couches de la paroi digestives sont, de l'extérieur vers l'intérieur :

La musculuse composée de fibres lisses organisées en deux couches principales, circulaire interne et longitudinale externe, la sous-muqueuse et la muqueuse.

La couche muqueuse est recouverte d'un épithélium qui est le siège de développement initial des cancers

L'apparition d'un carcinome se fait progressivement depuis le stade de dysplasie épithéliale, l'adénome colique représentant le stade initial de cette dysplasie au niveau colorectal.

A partir de son développement depuis l'épithélium (Tis), le carcinome va envahir la paroi digestive, de l'intérieur vers l'extérieur pour atteindre la sous muqueuse (T1), la musculieuse (T2), la séreuse (T3) et la dépasser pour atteindre un organe de voisinage (T4), selon la classification TNM.

Dès l'atteinte de la sous-muqueuse il existe un risque de dissémination tumorale ganglionnaire (N) et métastatique à distance (M) via le réseau lymphatique et vasculaire.

Les principes du traitement varient selon le stade TNM, la résection endoscopique étant réservée au cancer de stade T1 avec envahissement sous-muqueux inférieur à 1000 microns. En plus de cette limite d'envahissement sous muqueux, une résection endoscopique devra remplir les critères histologiques qualitatifs détaillés en III.1 pour être considérée comme curative : caractère moyennement ou bien différencié, absence de budding, absence d'emboles lymphatiques ou vasculaires

I.3. Facteurs de risque

Bien qu'il existe des facteurs de risque identifiés, 80% des cancers colorectaux sont sporadiques.

On retrouve un contexte d'antécédent familial dans 15% des cas et une prédisposition génétique dans 5% des cas.

Les principaux facteurs de risque identifiés du cancer colorectal sont :

- L'âge supérieur à 50 ans : 90% des cancers colorectaux sont diagnostiqués à partir de 50 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans.

- Une prédisposition génétique :
 - Le syndrome de Lynch est la forme la plus répandue des cancers colorectaux héréditaires. L'anomalie, dont la transmission est autosomique dominante touche les gènes codant les protéines de réparation des mésappariements des erreurs de réplication de l'ADN (MSH2, MLH1, MSH6).
Son diagnostic est suspecté devant plusieurs cas familiaux, dont un avant 50 ans, selon les critères d'Amsterdam.
Le risque de développer un cancer colorectal dans cette population est estimé à 80%.

 - Les polyposes adénomateuses familiales représentent la 2eme forme de cancer colorectal génétique. Elles sont caractérisées par la présence de très nombreux adénomes (de plusieurs centaines à plusieurs milliers) au niveau colorectal.
Elles sont liées à 2 mutations : celle du gène APC de transmission autosomique dominante et celle du gène MUTYH autosomique récessive.

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, lesquelles ont une incidence de 5 cas pour 100.000 habitants et dont l'origine est multifactorielle (génétiques, immunologiques, environnementales). L'inflammation pariétale digestive qui les caractérise favorise la survenue de dysplasie de la muqueuse colique, pouvant évoluer jusqu'au cancer. L'augmentation du risque par rapport à la population générale est observée à partir de 6 à 10 ans d'évolution.
- Les antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal
- L'acromégalie : Pathologie hormonale liée à une hypersécrétion de GH entraînant une croissance excessive des extrémités et diverses complications systémiques (Diabète, HTA...) Son incidence annuelle est faible (3 à 5 cas /million). Elle entraîne une augmentation globale du risque de cancer et notamment du cancer colorectal [1,2].
- Facteurs de risque liés au mode de vie :
 - Le tabac : Il est l'un des facteurs de risque du cancer colorectal les mieux documentés. Les agents cancérigènes liés à sa consommation entraînent des dommages génétiques au niveau des cellules de la muqueuse colique, favorisant le développement de polypes.
Il semble exister une association entre les polypes festonnés et la consommation de tabac.
 - L'alcool : Bien que le mécanisme physiopathologique reste discuté, il semble exister une association entre la consommation d'alcool et le développement de polype ou de cancer colorectal, avec des RR respectifs de 1.22 et 1.17 selon une étude récente [3]. Il semble également exister une corrélation entre le risque et la quantité consommée [4].

- Surpoids : Plusieurs études ont démontré l'association entre surpoids et risque de cancer colorectal. Une méta analyse a confirmé qu'une augmentation de 5 points d'IMC augmentait le risque relatif d'adénome de 19% [5]. Le surpoids entraînant une inflammation biologique chronique [6] et l'insulino-résistance induisant un signal mitotique en anti apoptotique [7] pourrait constituer les mécanismes de cette carcinogénèse.
- Alimentation : La consommation de viande rouge et de charcuterie semble augmenter le risque de cancer colorectal. Plusieurs études confirment cette tendance [8,9] et une méta analyse récente de 19 études retrouvait un risque relatif variant de 1.20 à 1.34 pour une consommation de 100g/jour [10].

I.4. Principes du dépistage du cancer colorectal

Sur la base des facteurs de risque non modifiables précédemment décrits, la stratégie de dépistage en France est basée sur une stratification de groupes à risque, selon 3 degrés, avec des recommandations adaptées pour chaque groupe :

- Le niveau de risque moyen :

Il correspond aux hommes et femmes de plus de 50 ans sans antécédent colique (adénome ou cancer) sur le plan familial ou personnel.

Le risque augmentant à partir de 50 ans, une recherche de sang dans les selles tous les 2 ans est recommandée dans le cadre du programme national de dépistage.

- Le niveau de risque élevé :

Il correspond aux personnes qui ont un antécédent personnel de cancer colorectal et/ou d'adénome ou ayant un antécédent familial au premier degré de cancer colorectal ou d'adénome centimétrique avant 65 ans, ou celles dont les 2 parents ont un antécédent quel que soit l'âge.

On retrouve également dans ce groupe les patients porteurs d'une MICI évoluant depuis 8 à 10 ans

- Le niveau de risque très élevé :

Il rassemble les personnes avec prédispositions génétiques détaillées précédemment, le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale

De cette stratification du risque résulte 3 stratégies de dépistage résumé dans le tableau ci-dessous, selon les recommandations de l’HAS.

Risque Moyen	Risque élevé	Risque très élevé
<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatique Age > 50 ans Pas d’antécédents personnels ou familiaux 	<ul style="list-style-type: none"> Antécédent familial au 1er degrés Antécédent personnel MICI 8-10 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> PAF Syndrome de Lynch
Conduite à tenir		
<ul style="list-style-type: none"> Dépistage organisé par recherche de sang dans les selles 	<ul style="list-style-type: none"> Coloscopie tous les 3-5 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi oncogénétique Chromo coloscopie Chirurgie préventive

Tableau 1 : Stratification du risque et stratégies de dépistage du cancer colorectal en France

I.5. Outils pour le dépistage :

Les moyens de dépistage sont principalement représentés par la recherche de sang dans les selles et la coloscopie

Actuellement, le dépistage organisé est basé sur la recherche de sang dans les selles tous les 2 ans, à partir de 50 ans pour la population à risque moyen, suivi d'une coloscopie de dépistage en cas de positivité.

I.5.1. Recherche de sang dans les selles

Avant 2015, ce dépistage était réalisé par le test Hemoccult, depuis remplacé par un test de dépistage immunologique.

Le test Hemoccult, d'après les essais contrôlés randomisés qui l'ont évalué, permettait une diminution de 16% de mortalité du cancer colorectal à condition d'une participation nationale de 50% [11].

Le test immunologique améliore encore les performances diagnostiques avec une sensibilité allant de 60% à 100% selon le seuil de détection d'hémoglobine choisi, contre 30.8% à 37.1% pour le test Hemoccult [12].

Le seuil de 30 ug d'Hb/g, choisi dans le cadre du dépistage en France, doit permettre de dépister un maximum de cancer du côlon ou d'adénome avancé, tout en conservant un seuil de spécificité correct pour éviter des coloscopies inutiles.

Son effet bénéfique sur la mortalité a notamment été démontré par Parente et al [13] avec une différence significative de mortalité entre une cohorte de cancer découvert grâce au test immunologique comparé à la découverte sur des symptômes (Mortalité par CCR à 5 ans de 19% vs 37% pour la cohorte ne réalisant pas le test). Cette différence de survie pouvait s'expliquer par le taux plus important de cancers localisés (Stade I et II) dans le groupe qui réalisait les tests de dépistage (73% vs 43%, $p < 0.001$).

A la différence du test Hemoccult qui nécessitait 6 prélèvements, le test immunologique est basé sur un échantillon unique, ce qui devait augmenter l'acceptation et la participation de la population de l'ordre de 5 à 13% selon les études [14]

En France, la participation est malheureusement encore insuffisante, de l'ordre de 33,5% selon les chiffres de santé publique France.

I.5.2. La coloscopie

La coloscopie est l'examen de référence pour la prévention, le dépistage, le diagnostic et, en cas de lésion superficielle, le traitement du cancer colorectal.

Son impact sur la diminution de la mortalité par cancer colorectal est désormais clairement établi [15,16].

C'est un examen fréquent, avec plus d'un million d'examens annuels en France, selon les données de l'assurance maladie, ce qui représente un coût sociétal important. C'est, par ailleurs, un examen relativement sûr avec des taux respectif de perforation, d'hémorragie post procédure et de décès de 0.5 pour 1000 examens, 2.6 pour 1000 examens et 2.9 pour 100 000 examens selon une méta analyse de 2016 [17].

Compte tenu de ses objectifs et de ses coûts, tout doit être mis en œuvre pour optimiser cet examen.

Un des critères essentiels est la qualité de la préparation colique qui doit permettre de détecter des polypes dont la taille est inférieure à 5mm.

Dans cet objectif, la préparation fractionnée (« Split-dosing ») a fait preuve de sa supériorité [18,19] et doit être réalisée en l'absence de contre-indication..

Parmi les autres critères, la nécessité de réaliser au minimum 90% de coloscopies complètes (intubation du bas fond caecal) et un temps de retrait minimal de 6 minutes sont des facteurs directement reliés à la qualité de la détection des polypes [20,21].

Même si aucune société savante françaises ou européenne n'a encore établi de recommandation dans ce sens, il parait probable que le taux de détection d'adénome sera prochainement un des éléments d'évaluation de la qualité de la coloscopie (et du gastro-entérologue). Ce taux étant directement inversement proportionnel [22,23] au nombre de cancer d'intervalle, l'ASGE a fixé ce TDA à 25% [24].

II. Les polypes colorectaux

Tous les polypes colorectaux ne sont pas à risque de dégénérescence.

Parmi les polypes à risque, on note les adénomes « conventionnels » et les polypes/adénome festonnés sessiles et traditionnels, décrits plus récemment, qui sont des sous-types de polype hyperplasique.

II.1. Séquence Adénome-Cancer

Le développement du cancer colorectal suit un processus multi étape, décrit en 1990 par Fearon et Vogelstein [25] comme un processus linéaire.

En effet, plusieurs voies sont possibles, aboutissant toutes au même stade ultime : le carcinome invasif.

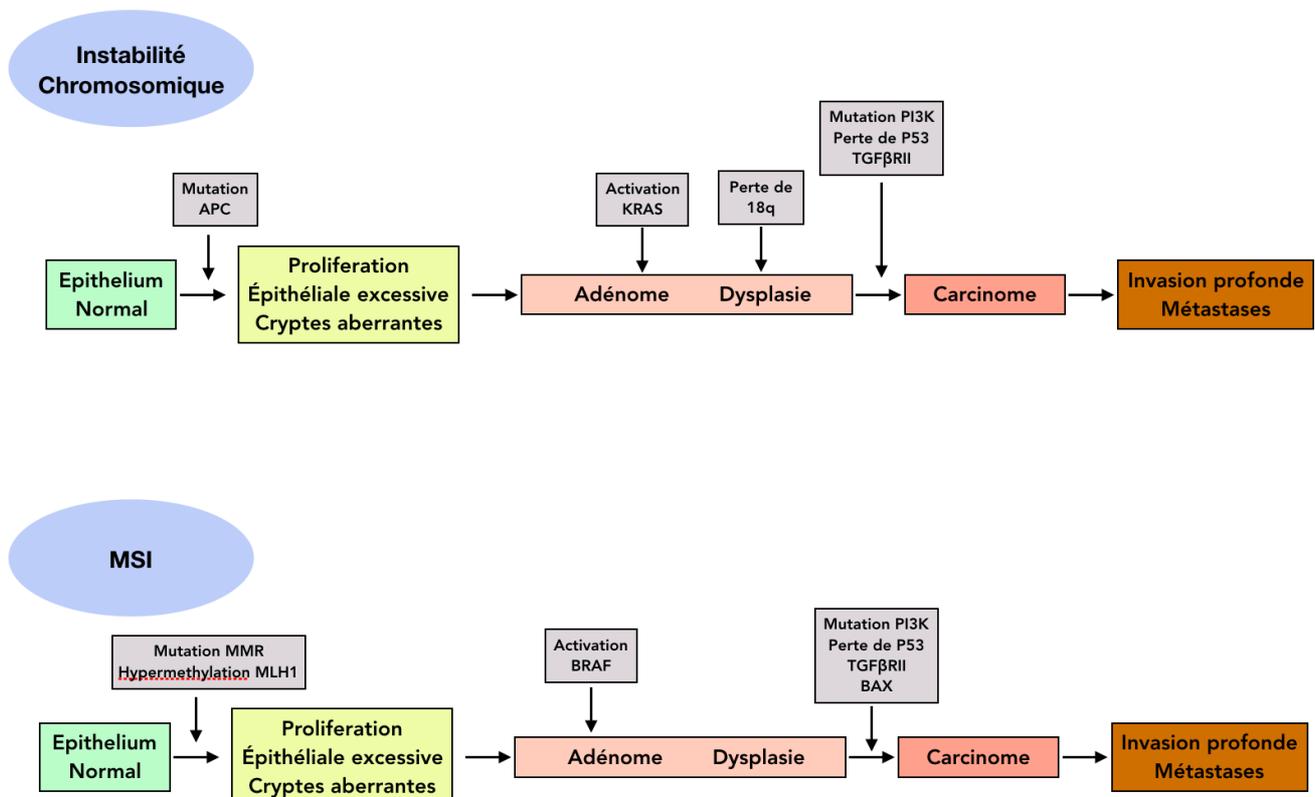


Illustration 1 : Voies de carcinogenèse colique

La voie la plus fréquemment impliquée est la voie de l'instabilité chromosomique (CIN ou LOH). Elle est caractérisée par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22.

Ces pertes alléliques vont favoriser des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs (P53, APC...) et participent à leur inactivation.

L'autre voie principale étant la voie de l'instabilité des « microsattellites » (IMS). Les microsattellites sont des séquences répétées de l'ADN qui sont donc particulièrement exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de la réplication.

En situation normale, les protéines du système MMR (Mismatch Repair comprenant les gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) sont chargées de rétablir ces erreurs de mésappariements.

Dans le cadre de cette voie MSI, une hyperméthylation de la région promotrice du gène MLH1 va entraîner une inactivation du système MMR, ce qui aura pour conséquence l'accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral.

La phase clinique initiale de cette séquence adénome cancer est donc la formation des adénomes coliques qui, en endoscopie, se présentent sous la forme d'une anomalie de forme ou de couleur au sein de la muqueuse colique.

II.2. Les adénomes conventionnels

Les adénomes « conventionnels » représentent plus de 70 % des polypes colorectaux [26,27]

Il existe 3 principaux types d'adénomes selon leur composante architecturale

L'adénome tubuleux

L'adénome vilieux

L'adénome tubulo-vilieux

Le risque de transformation maligne d'un adénome varie selon plusieurs critères [26,27] :

- La taille : La probabilité de cancer dans une adénome infra centimétrique est inférieure à 1%
- Le nombre : Un grand nombre d'adénome est un facteur de risque de cancer colorectal
- Le contingent villositaire au sein de l'adénome augmente la probabilité de cancer
- Le degré de dysplasie : un adénome est par définition une dysplasie. Les anomalies sont progressivement croissantes, d'abord de bas grade puis de haut grade avec désorganisation architecturale marquée. L'apparition d'une dysplasie de haut grade témoigne d'un état d'altération génétique précurseur de la transformation maligne.

II.3. Les polypes festonnés

Les polypes festonnés représentent un groupe hétérogène de lésions épithéliales.

Leur définition est morphologique puisqu'ils sont caractérisés par une apparence dentelée des cryptes épithéliales.

Selon la classification OMS de 2010, il existe 3 types différents de polypes festonnés :

- Les polypes hyperplasiques, sans risque de dysplasie
- Les polypes/adénomes festonnés sessiles, à risque de dysplasie
- Les polypes/adénomes festonnés traditionnels à risque de dysplasie mais dont la fréquence est exceptionnelle (<1%)

Les adénomes festonnés sessiles sont ceux ayant le plus grand retentissement clinique.

Leur dépistage endoscopique difficile, dû à leur morphologie fréquemment plane avec des limites mal définies, se fait essentiellement grâce à des signes indirects (sécrétion de mucus dans 64% des cas, débris sur les berges dans 52% des cas, disparition du relief vasculaire dans 32% des cas selon Tadepalli et al.[28]), est probablement une cause de cancer d'intervalle.

Il existe en effet des éléments indirects pour cette hypothèse :

- Plus de 60% des CCR d'intervalle sont situés dans le colon droit, siège préférentiel de développement des polypes festonnés [29].
- Les anomalies moléculaires plus fréquemment associées aux CCR d'intervalle (MSI et CIMP) sont également celles de la voie de carcinogenèse spécifique des adénomes festonnés traditionnels [29,30].

Leur détection difficile, leur voie de carcinogenèse spécifique et leur lien avec le CCR d'intervalle entraîne une surveillance particulière de ces polypes avec la nécessité d'une coloscopie à 3 ans dès la présence de dysplasie de bas grade, les classant dans les polypes à haut risque.

	Polype à bas risque <u>Tous les critères nécessaires</u>	Polype à haut risque <u>1 seul critère nécessaire</u>
Nombre	Nombre < 3	Nombre > 3
Taille	Taille < 1cm	Taille > 1 cm
Dysplasie	Dysplasie de bas grade si adénome Pas de dysplasie si festonné	Dysplasie de haut grade si adénome Dysplasie tout grade si festonné
Coloscopie suivante	5 ans	3 ans

Tableau 2 : Polype à haut risque et polype à bas risque

II.4. Caractérisation des polypes

Une étape essentielle lors de la découverte d'un polype est la caractérisation.

L'analyse précise du polype, selon son aspect morphologique, sa taille, l'étude de sa structure vasculaire et glandulaire de surface doit permettre de déterminer sa nature, d'estimer son degré de dégénérescence et surtout les possibilités de résection.

Une lésion sans argument pour une invasion sous muqueuse pourra être réséquée en polypectomie ou mucosectomie, de préférence de façon monobloc sans pour autant contre indiquer une résection fragmentée.

En revanche, toute lésion avec suspicion de dégénérescence et potentiel envahissement sous muqueux devra être réséquée de manière monobloc.

De nombreuses classifications ont été développées ces dernières années pour caractériser les lésions du tube digestif, et ainsi adopter la stratégie optimale de résection.

II.4.1. Étude morphologique des polypes

II.4.1.1. La classification de Paris

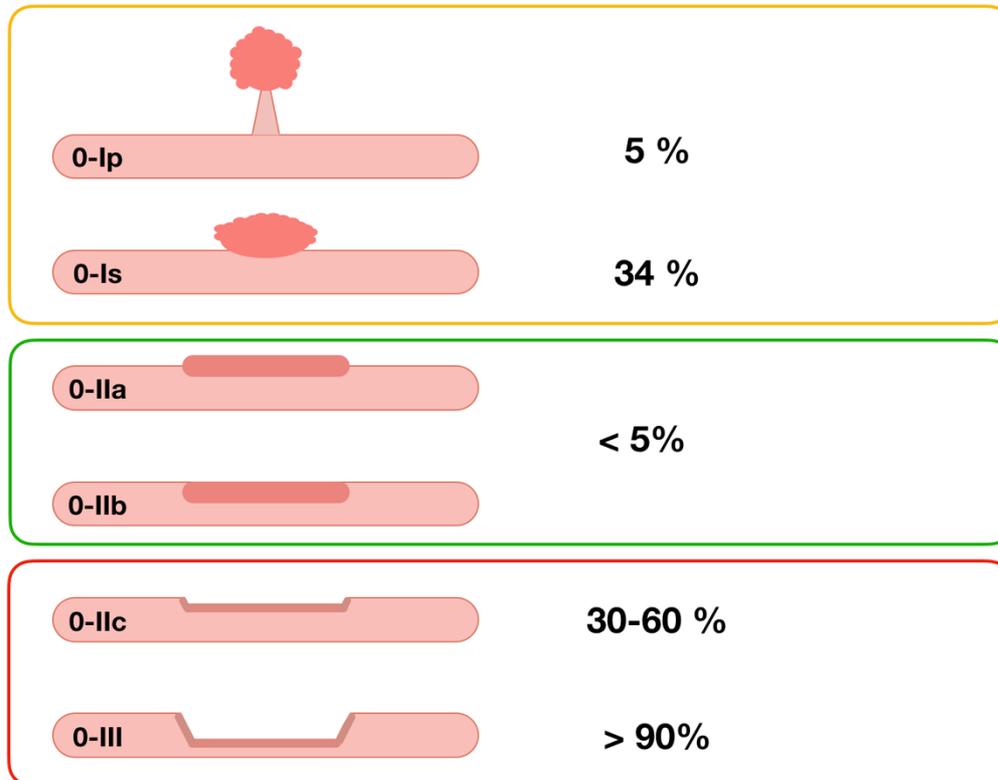


Illustration 2 : Classification de Paris et risque d'invasion ganglionnaire

Il s'agit d'une étude morphologique du polype, permettant d'évaluer la probabilité d'envahissement sous muqueux selon son aspect endoscopique [31]

Cette classification, basée sur des études morphologiques de polypes suivi d'analyses histologiques de résections endoscopiques ou chirurgicales permet d'établir la probabilité importante d'envahissement profond en cas de lésion déprimée (0-III) ou pseudo déprimée (0-IIc).

En revanche, on note une grande variabilité de ce risque en cas de lésions pédiculée (0-Ip) ou sessile (0-Is), jusqu'à 34%.

II.4.1.2. Classification des LST

Les LST (Laterally spreading tumours) sont définies comme des lésions dont l'extension horizontale est supérieure à leur extension verticale dont la taille est supérieure à 10 mm ou 20 mm. Une classification spécifique a été développée, laquelle est basée, de la même manière, uniquement sur l'analyse morphologique et apporte des informations complémentaires selon leur taille, leur type (granulaire ou non granulaire), leur caractère homogène ou la présence d'un macro nodule.

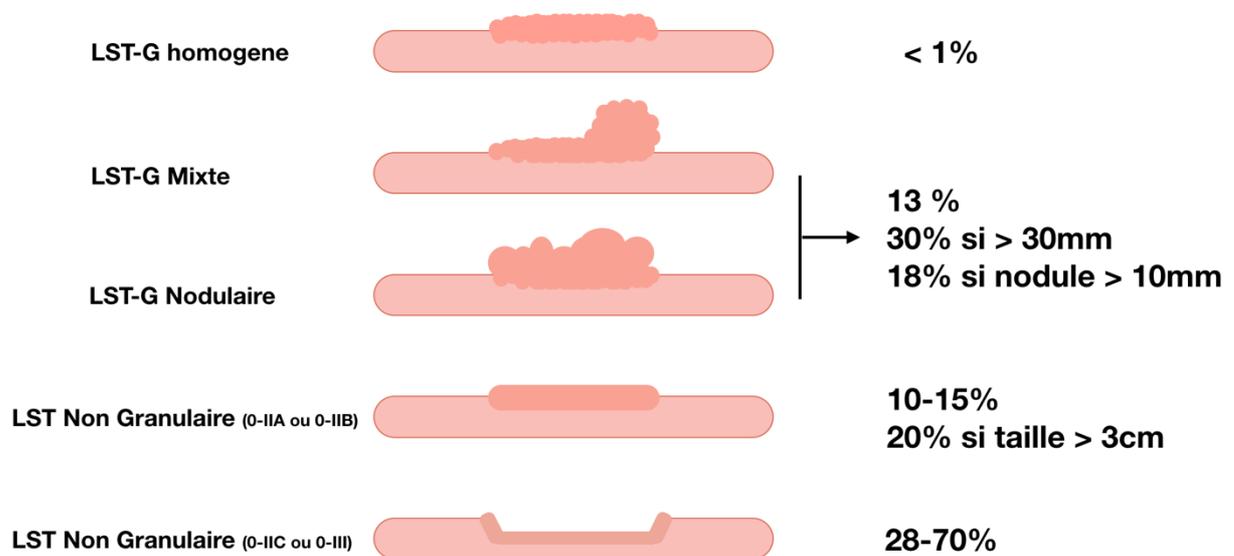


Illustration 3 : Les différents type de LST et le risque d'invasion ganglionnaire

Ainsi, lorsque ces lésions sont de type granulaire, homogène, non nodulaire sans zone déprimée, le risque de dégénérescence est minimal, inférieur à 1%, à l'inverse il augmente de manière significative avec la présence d'un macro nodule supra centimétrique ou le caractère non granulaire de la lésion. [32,33]

L'analyse morphologique, première étape de la caractérisation est donc primordiale car elle permet une première évaluation du traitement le plus adapté.

II.4.2. Étude de surface

La démocratisation des endoscopes haute définition offre un niveau de qualité d'image permettant une étude détaillée de l'architecture de surface des polypes.

Ainsi, plusieurs classifications basées sur l'étude vasculaire ou glandulaire de surface se sont développées.

II.4.2.1. Classification de KUDO

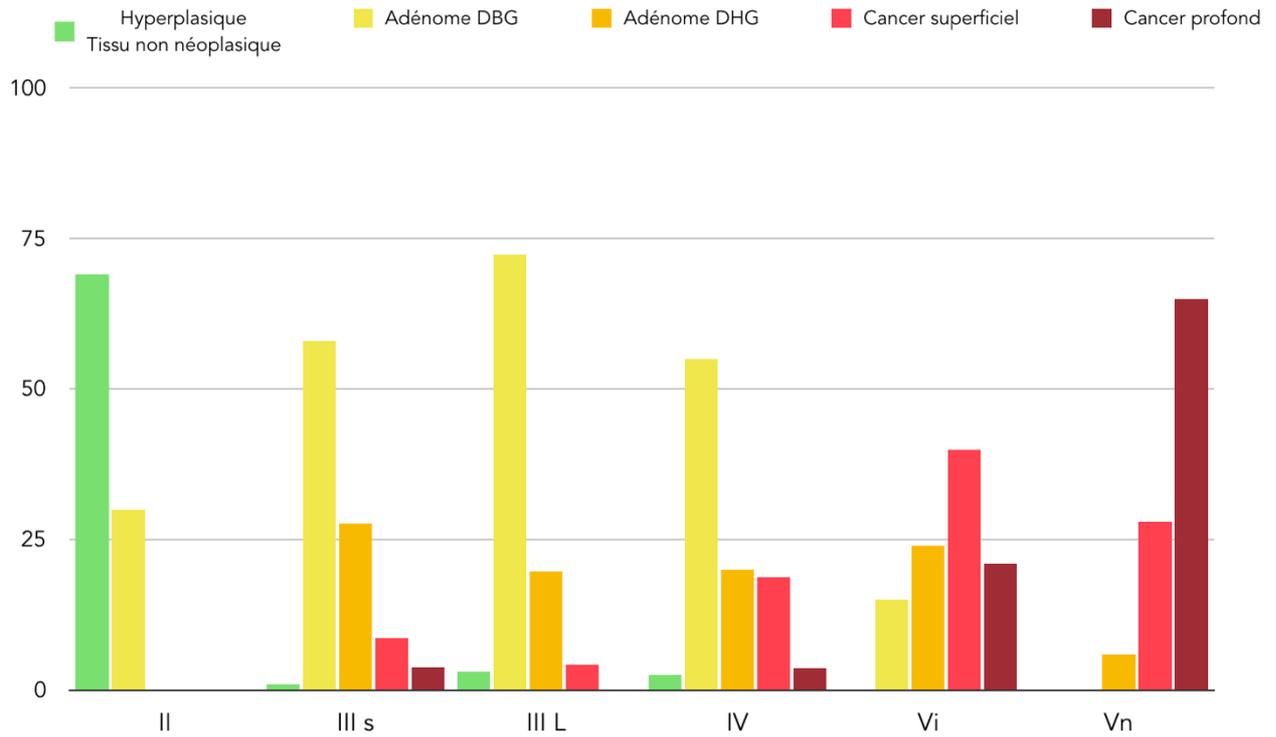
La classification de KUDO [34] est basée sur l'étude du relief muqueux (« pit pattern ») après coloration de surface à l'indigo carmin ou krystal violet (non disponible en Europe).

I	II	III s	III L	IV	i Vi	nVn
Cryptes Normales	Polype Hyperplasique	Adénome	Adénome	Adénome	Cancer Superficiel	Cancer Profond

Illustration 4 : Les différents type de pit pattern, adapté de Kudo et al [34]

Publiée en 2001, par Kudo et al, cette classification a établi une corrélation entre l'analyse endoscopique de plus de 12.000 lésions, classées selon les 7 types de « pitt patern » puis secondairement analysées pour déterminer leur nature histologique.

Les pit pattern III et IV contenant une grande proportion d'adénomes alors qu'il existe une plus grande proportion de cancers superficiels et profonds dans les catégories Vi et Vn



Graphique 1 adapté de Kudo et al [34], représentatif de la nature histologique selon le pit pattern

Néanmoins, la nécessité d'une coloration spécifique et d'un zoom, limite nettement l'utilisation de cette classification en Occident.

II.4.2.2. Classification de SANO

La classification de SANO a l'avantage d'utiliser une chromendoscopie virtuelle associée au zoom pour étudier la vascularisation de surface des polypes [35].

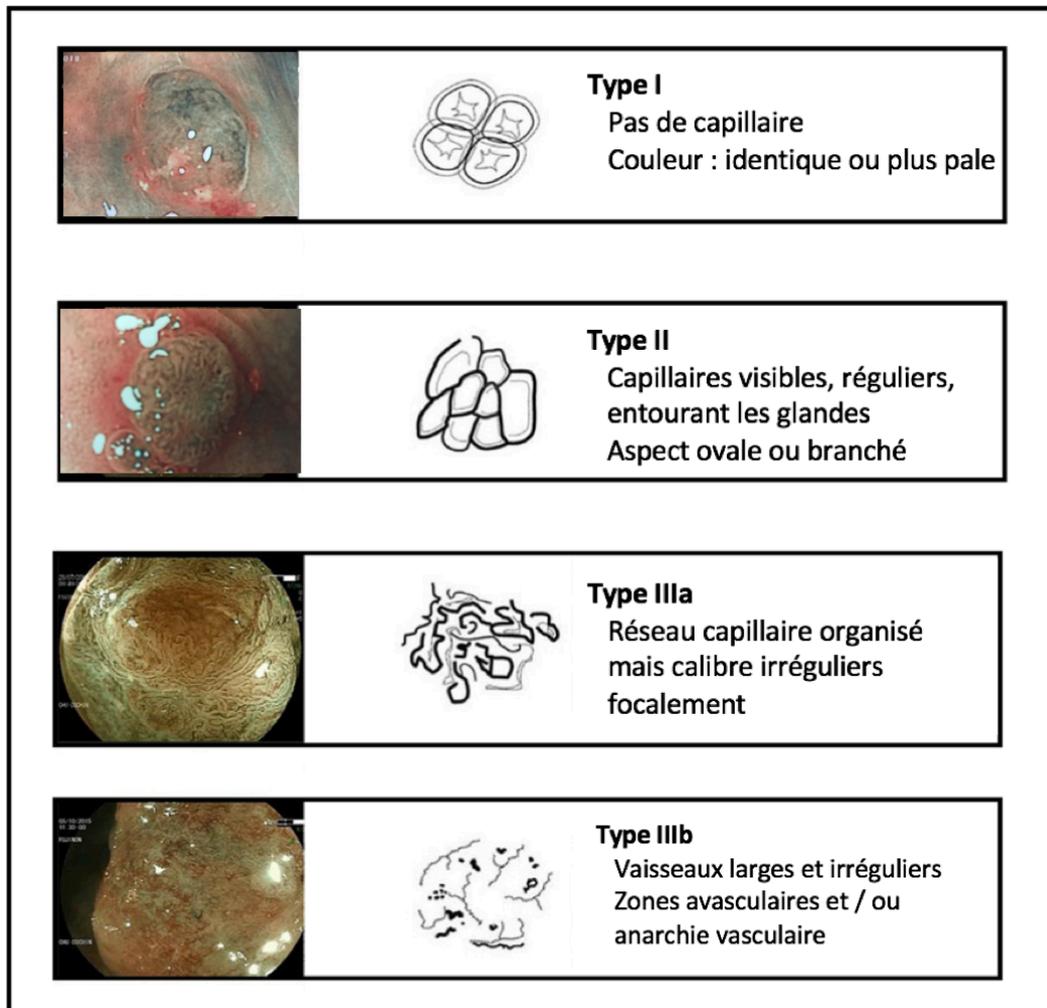


Illustration 5 : Classification de Sano

Le principal avantage de cette classification est sa relative simplicité, qui permet de classer les polypes en 4 groupes et offre une stratégie de prise en charge pour chaque groupe :

Type I : Polype hyperplasique ou muqueuse normale. Pas de résection nécessaire

Type II : Adénome. Résection en polypectomie ou mucosectomie

Type IIIa : Adénocarcinome focal superficiel. Résection monobloc nécessaire, en faveur d'une dissection sous muqueuses

Type IIIb : Adénocarcinome profond ne permettant pas une résection endoscopique.

Malgré son apparente facilité d'utilisation, la classification de SANO n'est pas applicable comme telle en Occident du fait de l'absence de tel niveau de zoom sur les endoscopes disponibles en Europe.

II.4.2.3. Classification de NICE

La classification de NICE (Narrow band imaging International Colorectal Endoscopic) a été développée pour permettre une étude de surface par l'usage du NBI, sans utilisation de zoom [36].

Le NBI est une chromendoscopie virtuelle liée à l'activation d'un filtre qui va bloquer toutes les longueurs d'onde lumineuses à l'exception de la plus courte (la couleur bleue) et de la plus longue (la couleur verte). Ces 2 longueurs d'onde vont être absorbées par l'hémoglobine circulant dans les vaisseaux sanguins, permettant ainsi une amélioration de contraste et de visibilité des vaisseaux par rapport à la muqueuse environnante.

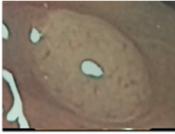
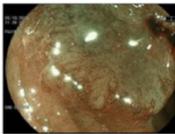
	NICE I	NICE II	NICE III
Couleur	Idem Plus clair	Plus foncé	Heterogene (Clair / Foncé)
Vaisseaux	Aucun Fins et réguliers	Gros vaisseaux Autour des cryptes	Zones de vaisseaux Tortueux ou absent
Muqueuse	Punctiforme Etoilées	Allongées /Tubulaires Entourées de Vx Brun	Distorsion des cryptes Cryptes absentes
	Hyperplasique	Adénome	Carcinome
			

Illustration 6 : Classification NICE

Cette classification est simple et reproductible mais présente plusieurs limites, comme l'absence de différenciation entre les polypes hyperplasiques bénins et les polypes festonnés, mais également l'absence de discrimination entre les cancers superficiels, accessibles à une résection endoscopique, et les cancers profonds dont la prise en charge est chirurgicale.

II.4.2.4. Classification WASP

L'ensemble des classifications précédemment décrit permet de caractériser les polypes et de différencier leur nature hyperplasique ou adénomateuse et éventuellement leur caractère dégénéré ou non.

Bien que ces dernières permettent de différencier facilement les polypes hyperplasiques des adénomateux, toutes ces classifications n'évoquent pas un des types de polype « dentelés » : les polypes festonnés.

C'est l'objectif de la classification de WASP, développée par l'équipe hollandaise de IJspeert et al. [37]

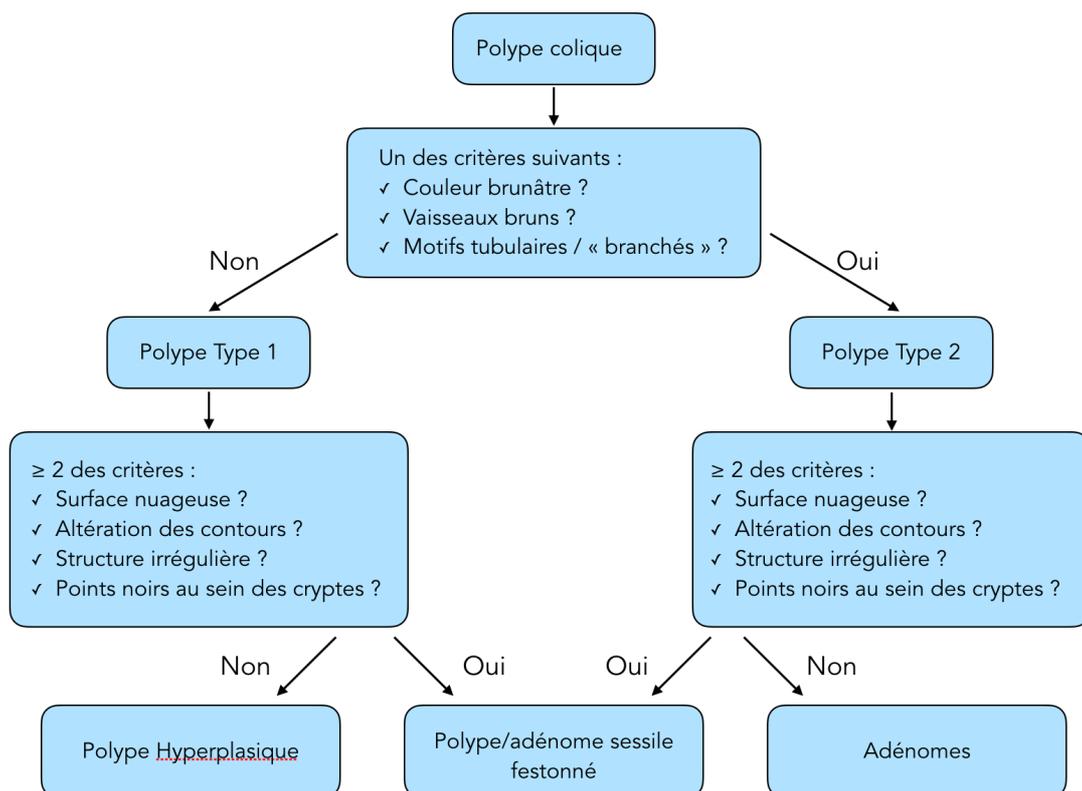


Illustration 7 : Classification WASP

L'ensemble de ces classifications permet une analyse complète d'un polype, grâce à leurs aspects morphologiques (Classification de Paris et classification des LST) et l'étude de leur structure de surface (Classification de KUDO, SANO, NICE, WASP) pour envisager la meilleure méthode de résection.

Récemment, une classification nommée CONNECT, qui rassemble l'ensemble des éléments discriminants de chaque classification, a été proposée par le Dr Pioche.

Elle offre la possibilité de caractériser les polypes sans utilisation de zoom, et uniquement avec un chromendoscopie virtuelle.

Surtout, cette classification propose une prise en charge adaptée à chaque type de lésion.

CONNECT	IH Hyperplasique	IS Lésion festonnée sessile	IIA Adénome simple	IIC Adénome à risque ou cancer superficiel	III Adénocarcinome profond
Macro	Souvent petits < 10 mm surélevé Ila	Paris Ila ou I Ib limites imprécises en nuage ou en plateau	Paris Ip, Is ou Ila rarement déprimé	Souvent I Ic ou I Ia + I Ic ou LST non granulaire ou macronodule (> 1 cm) sur LST granulaire	Souvent III ou I Ic avec composant nodulaire dans la dépression Saignements spontanés
Couleur (NBI ou équivalent)	Claire ou équivalente au background	Variable muscus jaune (rouge en NBI)	Foncée par rapport au background	Foncée souvent	Hétérogène, foncées ou très claires par zones
Vaisseaux (NBI ou équivalent)	Absence de vaisseaux ou vaisseaux fins ne suivant pas les cryptes	Absents parfois spots noirs au fond des cryptes rondes	Réguliers suivant les cryptes allongées	Irréguliers mais persistants pas de zone avasculaire	Irréguliers gros vaisseaux interrompus ou absents (zones avasculaires)
Cryptes (chromo virtuelle ou réelle)	Rondes blanches	Cryptes rondes points noirs (NBI)	Allongées ou branchées cérébriformes régulières	Irréguliers mais conservés pas de zone amorphe	Absentes Détruites ou irrégulières dans une zone délimitée (démarcation nette)
Résection	Pas de résection 	EN BLOC R0 si possible PIECE MEAL si non résécables en bloc  		EN BLOC R0 EMR ou ESD (> 20 mm) 	CHIRURGIE avec curage 

Illustration 8 : Classification CONNECT

III. Méthodes de résection

III.1. Résection et analyse histologique

Avant de choisir la méthode de résection, il convient de rappeler les critères définissant une résection curative, en cas de polype non dégénéré ainsi qu'en cas de polype dégénéré, et de préciser quelques définitions importantes.

La nature du polype (hyperplasique, festonné ou adénome avec leur degré de dysplasie, adénocarcinome) est la première information nécessaire de l'analyse histologique.

Les marges de résection : Il s'agit d'une information capitale dans le cadre d'une résection. En effet, c'est la présence de tissu sain en périphérie de la lésion qui définira le critère R0 de la résection, qui va permettre d'affirmer son caractère complet.

En cas de contact sur une des berges, on parlera de résection R1.

Pour affirmer le caractère R0 ou R1 d'une résection, celle-ci doit être réalisée en monobloc.

Une résection en plusieurs fragments (piecemeal) ne permet pas l'interprétation de ces marges de résections et imposera la réalisation d'un contrôle local à distance en cas de lésion dysplasique ou fera envisager une chirurgie complémentaire en cas d'adénocarcinome.

S'il existe un foyer d'adénocarcinome au sein du polype, des éléments complémentaires sont indispensables pour affirmer une résection curative :

- L'invasion sous muqueuse est une notion primordiale puisque qu'une lésion intra muqueuse n'a théoriquement pas de risque d'invasion ganglionnaire alors que ce risque augmente avec la profondeur dès que la sous-muqueuse est atteinte.

Une profondeur de 1000 microns, associée à un risque ganglionnaire inférieur à 2%, est admis pour parler de résection curative au niveau colorectal.

Lorsque ce seuil est franchi, les études [38,39], rapportent une augmentation du risque relatif d'atteinte ganglionnaire variant de 3.6 à 5.9.

- La différenciation tumorale : Plus la lésion a un caractère indifférencié, plus le risque de métastases ganglionnaires est élevé.
- La présence d'emboles lymphatiques ou vasculaires est un des critères qualitatifs les plus péjoratifs s'il est présent. Il est associé à un risque d'invasion ganglionnaire variant de 2.9% à 24.5% [40].
- Le budding tumoral dont la définition est histologique (présence d'amas cellulaire à distance du front d'invasion tumoral) est également associé à un sur risque ganglionnaire proche de de 25% [40].

Pour affirmer le caractère curatif en cas de polype avancé, avec foyer d'adénocarcinome, il faudra donc réunir l'ensemble des critères suivants :

- Une résection impérativement monobloc
- Marges latérales et horizontales saines
- Invasion sous muqueuse inférieure à 1000 microns
- Absence de critères histologiques péjoratifs : emboles lymphatiques ou vasculaires, budding, faible degré de différenciation.

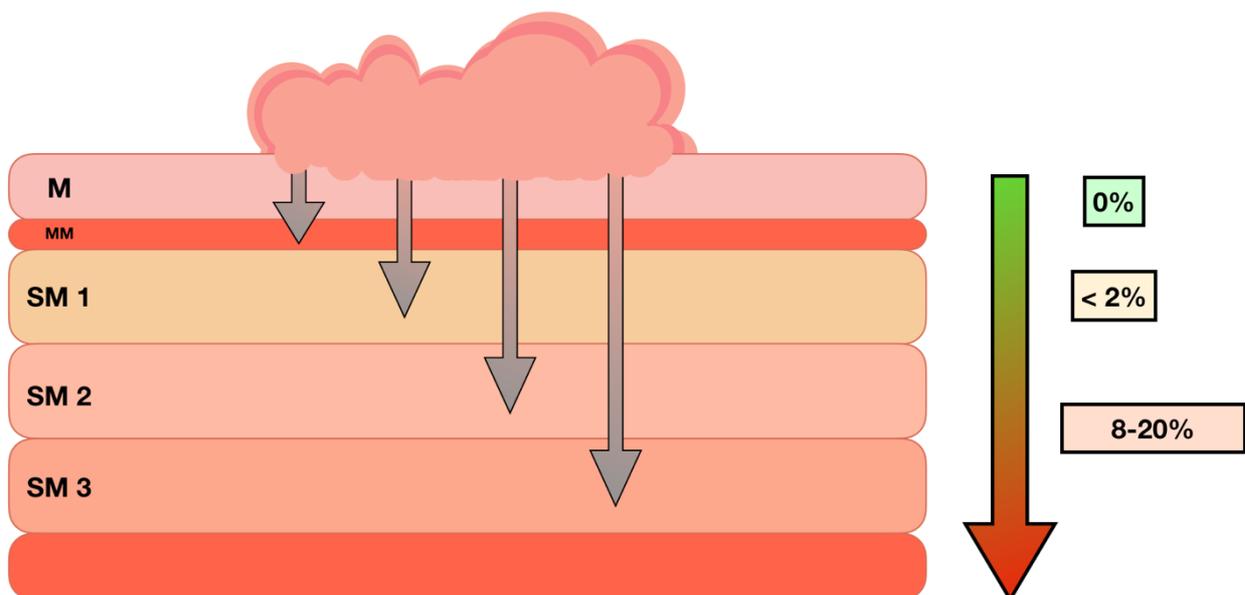


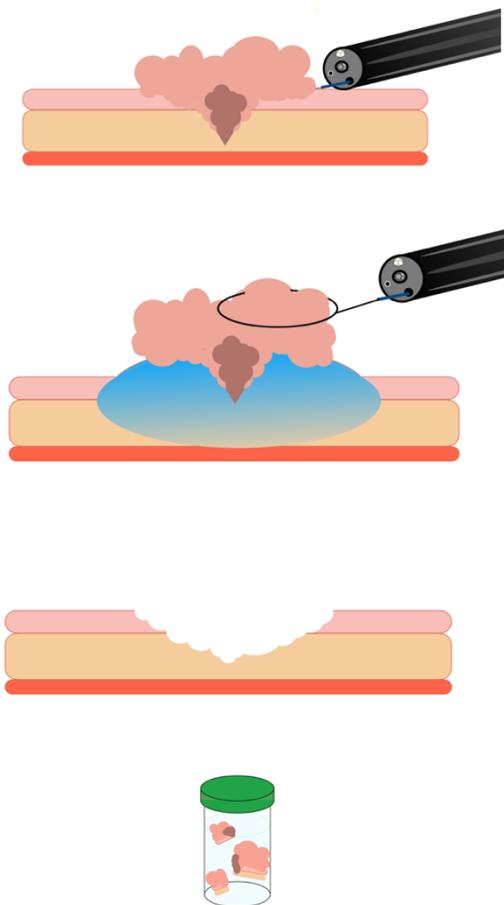
Illustration 9 : Envahissement sous muqueux et risque d'invasion ganglionnaire

III.2. La mucosectomie

La mucosectomie a été décrite pour la première fois en 1984 par Tada et al [41]

Elle consiste à réaliser une injection de sérum salé isotonique, généralement associé à de l'indigo carmin, dans l'espace sous muqueux.

Cette injection permettra d'une part d'éloigner la pièce à réséquer du plan musculaire et ainsi diminuer le risque de perforation, mais offrira également une meilleure visibilité des marges latérales de la lésion.



La lésion est ensuite réséquée à l'anse diathermique.

Elle a de nombreuses indications dans le tube digestif haut (Œsophage de Barret, carcinome épidermoïde ou adénocarcinome superficiel de l'œsophage ou de l'estomac, adénome duodéal) et bas.

C'est la technique de choix pour les lésions colorectales planes (0-II) mais présente une limite principale : la difficulté à réaliser des résection R0 monobloc pour des lésions supérieures à 20mm, imposant une résection en plusieurs fragments.

Illustration 10 : Principe de la mucosectomie piecemeal

Or, la résection en plusieurs fragments (piecemeal), pose plusieurs problèmes.

Elle implique l'absence de dégénérescence au sein du polype car la présence d'adénocarcinome sur une des marges de section (latérale ou verticale) imposerait la réalisation d'une chirurgie secondaire, potentiellement morbide et inutile.

En effet, en cas de résection piecemeal, il sera impossible d'affirmer sur l'analyse histologique si le cancer résiduel est situé sur un autre fragment ou sur la zone de résection...

De plus, elle biaise énormément l'interprétation des critères histologiques de profondeur d'envahissement, de budding, de grade de différenciation, emboles lympho-vasculaire, seuls garants d'une résection curative.

La suspicion de lésion invasive impose donc une résection monobloc quel que soit la taille de la lésion puisqu'il s'agit de la seule modalité de résection qui permet une analyse histologique de qualité.

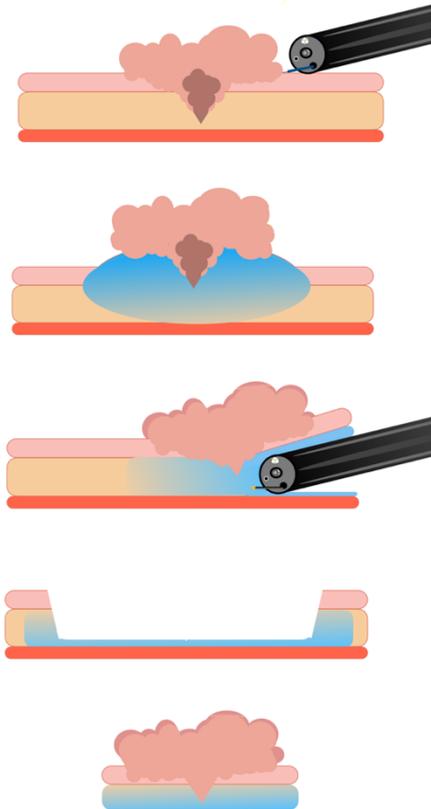
L'autre problème de la résection en mucosectomie fragmentée est le risque de récurrence locale. Ce risque augmente avec la taille de la lésion et le nombre de fragment et peut atteindre 30% dans certaines séries [40].

Ce risque de récurrence implique des contrôles précoces et serait directement impliqué dans la survenue de cancer d'intervalle [45].

Concernant les effets indésirables, la mucosectomie reste une méthode sûre avec des taux de saignement retardé et de perforation de 3.5% et 1.4% rapportés dans la méta-analyse de Fujiya et al en 2015 [46].

III.3. La dissection sous muqueuse

La dissection sous muqueuse est une technique plus récente, développée initialement au Japon pour le traitement des cancers superficiels gastriques [47–50].



L'étape initiale de la procédure est comparable à la mucosectomie puisqu'une injection de soluté est réalisée pour élargir l'espace sous muqueux. Mais, la résection par section circulaire est remplacée par une dissection au sein de l'espace sous muqueux, permettant le retrait monobloc de la lésion.

Si les premiers cas de dissections rectales sont rapportés dans la littérature dès la fin des années quatre-vingt-dix [51], les premières séries dans cette localisation sont publiées plusieurs années plus tard, toujours par des équipes japonaises [52–54].

Illustration 11 : Principe de la dissection sous muqueuse

Le principal avantage de la dissection sous muqueuse, en comparaison à la mucosectomie, est de permettre le retrait monobloc dans 90% des cas [55], sans critère de taille puisqu'elle n'est pas limitée par le diamètre d'une anse.

Elle permet, selon la littérature, un bien meilleur taux de R0, d'autant plus pour des lésions de grande taille par rapport à la mucosectomie [55,56]

Cette plus grande proportion de résection R0 permet également de réduire nettement la récurrence locale qui est inférieure à 1% dans les études japonaises de dissection sous muqueuse.

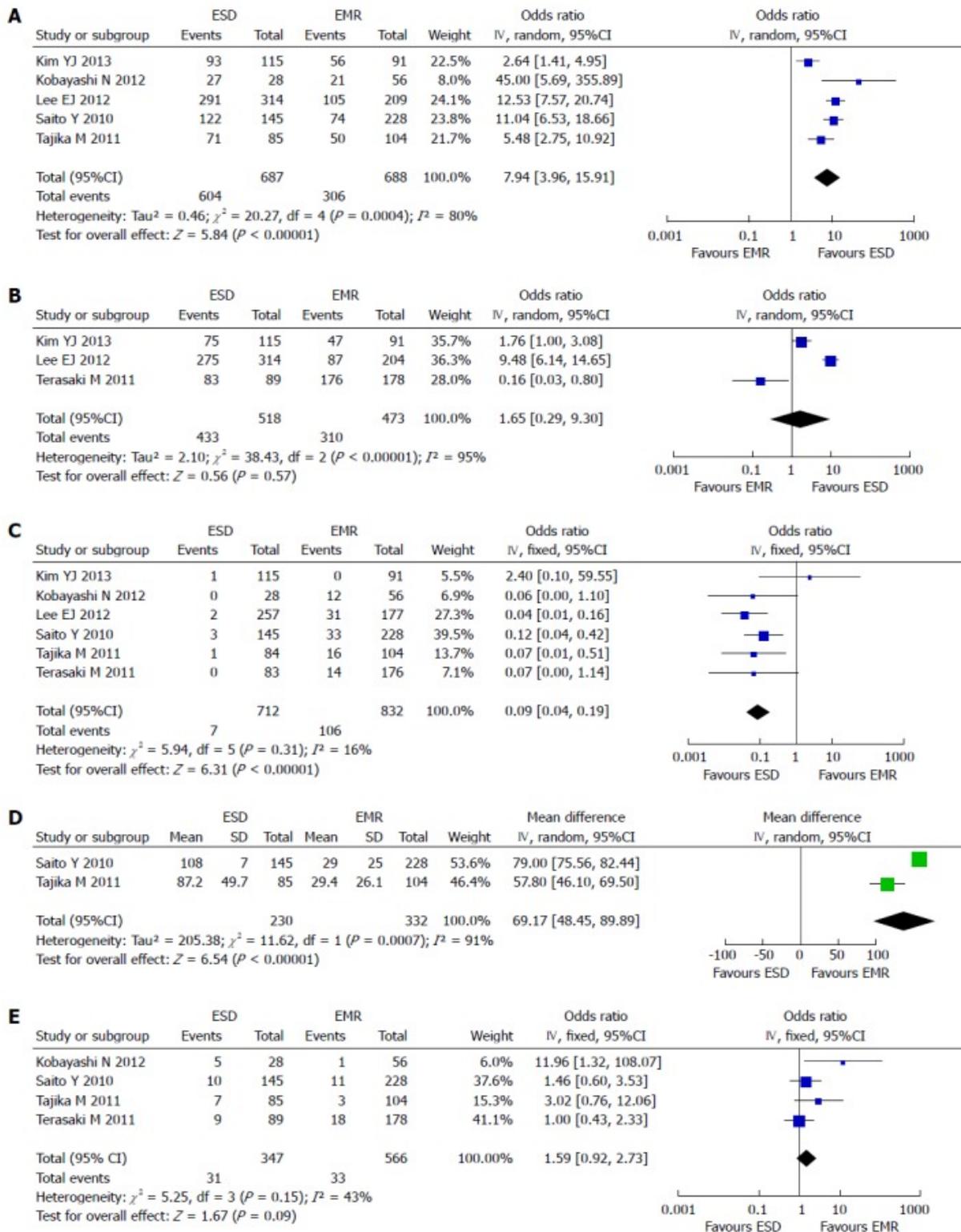
Ces données sont confirmées par plusieurs méta analyses, notamment par De Ciegale et al en 2016 qui retrouvait, après analyse de 66 études et près de 18000 résections endoscopiques, un taux de récurrence locale supérieur à 10% pour la mucoséctomie contre 1,2% pour la dissection sous muqueuse. [57]

Surtout, elle permet la prise en charge de cancers superficiels si l'envahissement sous muqueux est inférieur à 1000 microns et en l'absence de critères anatomo-pathologiques péjoratifs augmentant le risque d'invasion ganglionnaire.

En cas de risque d'invasion ganglionnaire, la procédure de dissection ne complique pas la prise en charge chirurgicale secondaire.

En dépit de ces avantages théoriques, le développement de la dissection sous muqueuse dans le monde occidental reste mesuré, notamment à cause des difficultés d'apprentissage, de la longueur et du coût élevé des procédures et des taux plus importants de complications.

De plus, les premières séries françaises [58,59] rapportaient des résultats bien en deçà des équipes asiatiques avec des taux de résection monobloc allant de 64 à 66.7%, de résection R0 de 53 à 61.1% et surtout associés à un important taux de complication (Perforation 18%, hémorragie 13%), avec nécessité de prise en charge chirurgicale dans 2 cas.



Méta analyse (Wang et al, World Journal of Gastroenterology 2014) confirmant la supériorité de l'ESD en termes de résection monobloc (A), de récurrence locale (C), de durée de procédure plus importante en cas d'ESD (D) et le taux de complication plus élevé (E, non significatif).

III.4. La chirurgie

En dépit des progrès de l'endoscopie et des recommandations européennes, de trop nombreux patients sont encore adressés vers une prise en charge chirurgicale non justifiée et potentiellement morbide.

Si le nombre exact reste difficile à établir, plusieurs études françaises, notamment celle de JF Bretagne rapporte un taux estimé de 20% de chirurgie colorectale pour des polypes bénins supérieur à 20mm, ce « sur traitement » de lésions non invasives expose le patient aux effets délétères de la chirurgie, avec dans cette même étude des complications chirurgicales survenant dans 24% des cas et un cas de décès [60].

Même conclusion dans un récente étude anglaise qui trouve 25% de chirurgie pour polype bénin, avec une tendance à l'augmentation de ce type de prise en charge depuis 14 ans, corrélée à la diminution de la chirurgie pour cancer durant le même intervalle [61].

Cette prise en charge excessive pour des lésions non invasives n'est pas sans conséquence comme en témoigne une étude du NHS en Angleterre, qui retrouvait un taux de chirurgie de 5.6% pour polype bénin, et pour laquelle la mortalité post chirurgicale variait entre 1.1% et 3.2% selon la période d'étude [62]

III.5. Synthèse des recommandations européennes pour la prise en charge des polypes.

Le choix de la méthode de résection est directement relié à son objectif qui est d'offrir une prise en charge carcinologique optimale tout en limitant le risque de complication.

Dans ce sens, l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy a établi des recommandations en 2017 [63] :

- Les polypes sessiles (0-Is) ou plan (0-II) jusqu'à 9mm doivent être réséqués à l'anse froide qui offre les meilleures garanties de résection R0 diminuant ainsi le risque de récurrence locale, tout en limitant les complications.

Les résections à la pince froide ou chaude, associées respectivement à la persistance de résidu adénomateux et à un important risque de perforation doivent être abandonnées.

- Les polypes sessiles (0-Is) ou plan (0-II) dont la taille est supérieure à 10mm doivent être caractérisés.

En l'absence de critère d'invasion profonde, une résection par mucosectomie est envisageable avec comme objectif une résection R0.

La résection monobloc est recommandée pour les lésions de 20mm ou plus, la mucosectomie piecemeal étant envisageable en 2eme intention uniquement puisqu'elle augmente le risque de récurrence locale.

Il est également recommandé de se référer à un centre expert en cas de lésion de grande taille (>40mm) ou complexe (orifice appendiculaire, valvule...), y compris en cas de lésion non invasive.

- Pour les polypes avec foyer de dégénérescence potentiel, la prise en charge doit être effectuée en centre expert pour envisager une résection en mucosectomie ou par dissection sous muqueuse, avec comme objectif une résection monobloc.

En cas de critères d'invasion profonde, la résection endoscopique n'a pas sa place et la prise en charge sera chirurgicale.

- Pour les polypes pédiculés, en cas de tête < 20mm et de pied < 10mm, une simple résection à l'anse diathermique est recommandée. En cas de taille supérieure pour la tête ou le pied du polype, une prévention de l'hémorragie par sérum adrénaliné ou méthode mécanique (clip ou endoloop) sera réalisée.

IV. Résultats de la dissection sous muqueuse rectale en France : Étude multicentrique rétrospective en centres experts

IV.1. Introduction :

Développée au début des années 2000 par des équipes japonaises pour la prise en charge des cancers superficiels de l'estomac [47–50], l'ESD est désormais la technique de référence pour le traitement de l'ensemble des tumeurs superficielles du tube digestif à bas risque d'invasion ganglionnaire [64]. Cette technique est difficile, avec une longue courbe d'apprentissage et son développement est plus récent au niveau européen et en particulier français.

Au niveau colorectal, l'ESD en comparaison à la mucosectomie, permet un meilleur taux de résection monobloc pour des lésions > 20mm, diminuant ainsi le risque de récurrence locale qui peut atteindre jusqu'à 30% au niveau colorectal et permet une analyse histologique de meilleure qualité [42,43,55,56].

L'analyse histologique permet de prédire au mieux le risque d'invasion ganglionnaire, garantissant le caractère curatif de la résection endoscopique [65].

Le faible nombre de lésions gastriques en Europe a poussé les sociétés savantes à privilégier les lésions rectales comme lésions cibles de l'apprentissage de la dissection sous muqueuse [66]. Si cette localisation reste techniquement plus difficile que la localisation gastrique ou œsophagienne, le caractère sous péritonéal rend les complications moins morbides.

Les résultats des premières séries européennes et françaises en particulier [58,59] ont alimenté le débat existant dans le monde occidental entre la mucosectomie pièce-mécanique et la dissection sous muqueuse comme technique de référence des lésions rectales superficielles de grande taille.

Depuis ces premiers résultats, une meilleure formation sur modèle animal, un entraînement plus régulier au contact d'experts, l'évolution du matériel [67], le développement de nouvelles

techniques de dissections [68–71] et l'augmentation du recrutement par le développement de centres experts ont permis une amélioration des résultats.

Nous rapportons ici la plus grande série de dissection rectale européenne multicentrique française, réalisée dans 6 centres français experts en dissections sous muqueuses permettant d'appréhender plus précisément les résultats de cette technique en France.

IV.2. Matériel et Méthodes :

Collecte de données

Toutes les tentatives d'ESD rectale réalisées entre Juin 2010 et Décembre 2016 dans 6 centres experts français ont été inclus. 11 opérateurs ont réalisé ces 462 ESD rectales.

Les 6 centres étaient l'hôpital Cochin et l'hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, le CHU Dupuytren à Limoges, l'hôpital privé Jean Mermoz et l'hôpital Édouard Herriot (CHU) à Lyon, et l'hôpital Saint André (CHU) à Bordeaux.

Chaque équipe est considérée comme une équipe experte française avec une pratique et un recrutement régulier avec plus de 150 ESD par centre réalisées sur les 5 dernières années (entre le 1er janvier 2013 et le 1er janvier 2018).

Les 11 opérateurs avaient bénéficié d'une formation sur animal au préalable avec au moins 40 dissections animales chacun.

Chaque équipe gérait une base de données Excel avec inclusion prospective de l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un geste de résection endoscopique rectal débutant par une dissection sous-muqueuse.

Un contrôle des comptes rendus d'endoscopie, anatomopathologique et d'hospitalisation a été effectué de manière rétrospective pour les 6 centres pour confirmer les données des bases de données prospectives individuelles.

Lorsque les données de suivi étaient manquantes, le patient ou son gastro-entérologue étaient contactés pour récupérer les données des coloscopies de suivi.

Cette étude a été validée par le comité d'éthique du CHU de Limoges et les patients ont tous signé un consentement pour le geste.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans cette étude rétrospective étaient les suivants

- Age supérieur à 18 ans
- Consentement signé pour la réalisation du geste d'ESD
- Lésion rectale (entre 0 et 15 cm de la MA) d'allure résecable en endoscopie et/ou écho-endoscopie
- Résection endoscopique par dissection sous-muqueuse

Critères d'exclusion

- lésion sous-muqueuse

Diagnostic endoscopique

Toutes les lésions rectales incluses dans l'étude ont été analysés par endoscopie avant le geste pour vérifier l'indication de la résection endoscopique. Une analyse en lumière blanche et en chromoendoscopie virtuelle par NBI était réalisée. Les endoscopes utilisés pour le temps diagnostic étaient des endoscopes Olympus GIF-HQ180 avant 2012 et GIF-HQ-190 après 2012. Les lésions étaient considérées comme non suspectes de dégénérescence selon les caractéristiques endoscopiques validées : classification de Paris, classification des LST, classification de KUDO et de SANO [31,34,35]. En cas de doute sur une dégénérescence, une écho-endoscopie était réalisée pour vérifier l'absence d'adénopathies péri lésionnelles suspectes et l'absence d'infiltration de la musculature. Autant que possible des biopsies n'étaient pas réalisées pour éviter de compliquer la procédure de résection endoscopique. En cas d'absence de critères macroscopiques suspects, aucune écho-endoscopie n'était réalisée.

Technique d'ESD

Toutes les procédures ont été réalisées sous anesthésie générale avec intubation oro-trachéale. Des gastroscopes ou des coloscopes pédiatriques thérapeutiques étaient utilisés pour la résection.

Des bistouris Erbe VIO200D ou 300D étaient utilisés. Un marquage en soft-coagulation 80 W effet 5 était réalisé autour de la lésion selon le souhait de l'opérateur.

L'injection sous muqueuse était réalisée en utilisant du sérum physiologique, du Glycérol ou du Voluven teinté d'indigo-carmin. L'incision muqueuse était réalisée en Endocoupe I (effet 2 ; Intervalle 2, largeur 2). La phase de dissection sous muqueuse était réalisée en swift coagulation effet 3 ou 4, puissance 30 à 80W en fonction du couteau de dissection utilisé et du choix de l'opérateur.

Une Coagulation prophylactique des gros vaisseaux était réalisée avec le couteau de dissection, la Coag grasper (Olympus, France, Soft Coagulation effet 5 80W) ou une pince chaude (Boston Scientific, France, Forced Coagulation, Effet 3, 30W) (choix de l'opérateur). La Coag grasper ou la pince chaude était utilisé en cas de saignement.

En fin de procédure, la cicatrice de dissection était soigneusement évaluée et une coagulation de l'ensemble des vaisseaux visibles était réalisée de façon prophylactique à l'aide de la coag-grasper ou de la pince chaude.

En cas de perforation transmurale, une fermeture endoscopique par clips était réalisée.

Définitions

Les définitions utilisées étaient celles issues des recommandations de l'ESGE [65]:

- **Résection « Monobloc »** : résection en une seule pièce, à l'inverse d'une résection piecemeal.
- **Résection « R0 »** : résection monobloc avec marges d'au moins 1 mm de dysplasie au niveau des marges latérales et verticales.

La présence d'un contact d'une marge avec de la dysplasie, potentiellement lié à un artefact de coagulation était coté R1.

- **Résection « curative »** : une résection Monobloc R0 sans critères anatomopathologiques péjoratifs ($sm \leq 1000 \mu m$, absence de budding, absence d'embolies lymphovasculaires, grade de différenciation ≥ 2)
- **ESD « exclusive »** correspond à une résection réalisée entièrement avec un couteau de dissection, à l'inverse d'une résection hybride ou piecemeal (couteau de dissection + anse).
- **Résection Piece-meal** : résection fragmentée à l'anse diathermique
- **Hybrid-ESD** : résection à l'anse après dissection muqueuse et sous-muqueuse de la circonférence de la lésion.
- **Perforation** : une brèche musculaire de la circulaire interne et de la longitudinale externe entraînant une visualisation de l'espace péri-rectal.
- **Hémorragie post procédure** : présence de rectorragies imposant un nouvel acte endoscopique, une prolongation d'hospitalisation ou une transfusion.
- **Taille de la lésion** : Évaluation macroscopique de la pièce réséquée.
- **Surface de la lésion** : Calculée avec la formule de l'aire d'une ellipse
(Petit diamètre/ 2) x (Grand diamètre/2) x π .

IV.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer les taux de résection monobloc, R0 et curative.

Les objectifs secondaires étaient :

- Évaluer les effets secondaires
- Évaluer les facteurs liés aux résections non R0,
- Évaluer les facteurs liés aux résections non ESD exclusives,
- Évaluer l'effet de l'apprentissage (avant et après 40 ESD).
- Rechercher un « effet-centre »

Analyse statistique

Les données quantitatives sont exprimées par la médiane et la distance inter-quartiles [IQR] ou par la moyenne. Les données qualitatives sont présentées par leur effectif et pourcentage. Les comparaisons univariées utilisent le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de rang de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Tous les tests statistiques utilisés donnent des valeurs significatives pour une valeur de $p < 0.05$. Ce rapport est produit à l'aide des logiciels open-source R version 3.0.2 (2013-09-25), et LATEX, sur une plateforme i386-w64-mingw32. Les graphiques et tables sont créés automatiquement pour ce rapport avec Sweave 1.

IV.4. Résultats :

Populations et lésions résequées (tableau 3)

Entre Juin 2010 et décembre 2016, un total de 462 procédures d'ESD rectale a été réalisé par les 11 opérateurs dans 6 centres.

La population comprenait 49,6% de femme et 50,4% d'hommes, avec un âge médian de 68 ans [60 ;76]

Les lésions résequées avaient un plus grand diamètre moyen de 53.9 ± 25.5 mm pour une surface moyenne de 2102.6 ± 2243.9 mm².

L'analyse anatomopathologique des lésions retrouve :

- ✓ 120 lésions en dysplasie de bas grade,
- ✓ 152 en dysplasie de haut grade,
- ✓ 112 adénocarcinomes intra muqueux,
- ✓ 28 adénocarcinomes avec envahissement sous muqueux < 1000 um,
- ✓ 29 adénocarcinomes avec envahissement sous muqueux > 1000 um

- ✓ 11 adénocarcinome T2 ou T3
- ✓ 10 lésions de nature non adénomateuse
(Carcinome épidermoïde, TNE, hamartome...)

Patients	
Sexe H : F, n (%)	233 (50,44%) : 173 (49,56%)
Age	67.4 ± 11.8
Procédure d'ESD	
Durée (minutes)	115.8 ± 87.1
Vitesse (mm ² /min)	22.6 ± 16.5
Couteaux	
Dual knife	237 (51,52%)
Flush knife	116 (25,22%)
Hybridknife	74 (16,09%)
Autre	35 (7,5%)
Lésions	
Diametre (millimetre)	53.9 ± 25.5
Surface (mm ²)	2102.5 ± 2243.9
Histologie : n (%)	
DBG	120 (26,14%)
DHG	152 (33,12%)
ADK im	112 (24,4%%)
pT1 sm < 1000	28 (6,1%)
pT1 sm > 1000	29 (6,32%)
≥ pT2	11 (2,4%)
Autre	10 (2,17%)

Tableau 3 : Caractéristiques de la population, des procédures d'ESD et des lésions.

DBG : Dysplasie de bas grade, DHG : Dysplasie de haut grade,

ADK im : Adénocarcinome intra muqueux, sm : sous muqueux

Procédure d'ESD

Toutes les procédures débutées avec un couteau de dissection ont été incluses dans l'étude, y compris en cas de conversion en résection piecemeal ou en cas d'échec.

Sur les 462 procédures débutées, une résection par ESD exclusive a pu être réalisée chez 433 (93,7%) patients.

Parmi les 23 résections non réalisées en ESD exclusive, on retrouve 16 résections piecemeal et 7 résections hybrides.

Sur les 462 procédures débutées en ESD, 456 ont donc été réalisées par voie endoscopique. On note 6 interruptions de procédure pour un échec, secondairement orientées pour une prise en charge chirurgicale.

La durée moyenne de procédure était de 115.8 ± 87.1 minutes soit une vitesse moyenne de dissection de 22.6 ± 16.5 mm²/min.

L'analyse des couteaux utilisés pour les procédures de dissection retrouve l'usage du Dualknife (Olympus, Tokyo, Japan) dans 237/462 cas (51,3%), du Flushknife (Fujinon, Tokyo, Japan) dans 116/462 cas (25,1%), de l'Hybridknife (Erbe Tubingen, Germany) dans 74/346 cas (21,4%), le Water jet Nestis (Nestis SAS, Lyon, France) dans 27/462 cas (7,8%). Les 8 cas restants étant répartis entre le IT knife (Olympus, Tokyo, Japan), le Sumus Cutter (Sumius, Japan), le TT knife (Olympus, Tokyo, Japan) et le Hook knife (Olympus, Tokyo, Japan).

Le liquide d'injection utilisé était du Glycerol dans 242/462 cas (52,4%), du Voluven dans 118/462 (25,6%), de l'acide hyaluronique dans 45/462 (9,7%) et du Nacl dans 20/462 (4,3%). Les données de 37 procédures sont manquantes pour le liquide d'injection utilisé.

Objectif principal

L'analyse des résultats en termes de résection monobloc, R0 et curative retrouve :

- 94,1% (435/462) de résections monoblocs
- 73,1% (338/462) de résections R0

Sur les patients R1, on retrouve les 21 résections non monobloc.

Sur les patients 97 R1 monobloc :

81 sont en lien avec des marges horizontales positives uniquement,
 11 Lésions avec marges verticales positives mais latérales négatives
 5 lésions avec des marges horizontales et verticales non saines

Méthode de resection	
ESD exclusive	433/462 (93.7%)
Piecemeal	16/462 (3.5%)
ESD hybride	7/462 (1.5%)
Echec	6/462 (1.3%)
Monobloc	435/456 (95.4%)
Marges	
R0	338/462 (73.1%)
Rx (piecemeal)	21/456 (46%)
R1 monobloc	97/456 (21.3%)
Marge horizontale positive	81/97 (83.5%)
DBG	73/97
DHG	8/97
Cancer	0/97
Marge verticale positive	11/97 (11.3%)
DBG	0/11
DHG	0/11
Cancer	11/11
Marges horizontales & verticales positive	5/97 (5.2%)
Résections curatives	
Curative	314/462 (67.9%)
Non curative	142/456 (31.1%)
R1	118/142 (83.1%)
R0 mais non curative	24/142 (17%)
Sm > 1000 um	20/24
Emboles lympho vasculaires	5/24
Budding	3/24
Faible différenciation	3/24

Tableau 4 : Résultats, objectif principal

- 67,9% (314/462) de résections curatives

Parmi les 142 résections non curatives, nous retrouvons les 118 procédures R1

Les résections R0 mais non curative sont en lien avec :

Un envahissement sous muqueux supérieur à 1000um dans 20 cas

Des emboles lymphatiques et/ou vasculaires dans 5 cas

Du budding dans 3 cas

Un faible degré de différenciation dans 3 cas

Complications

10, 3% (48/462) des patients ont présenté une complication liée à la procédure.

5,6% (26/462) des procédures se sont compliquées d'une perforation.

Une perforation per geste, liée à une tumeur avec envahissement profond mal évaluée initialement (stade T4) a été réséqué par voie chirurgicale lors de la même anesthésie.

Les autres cas de perforation ont tous été pris en charge par voie endoscopique (fermeture par clips) et médicale dans les suites du geste (antalgiques, antibiotiques).

Aucune chirurgie secondaire n'a été nécessaire pour la prise en charge d'une perforation.

5% (23/462) des procédures se sont compliquées d'une hémorragie post procédure toutes traitées par voie endoscopique.

Aucun cas de décès à la suite d'une procédure n'est à signaler.

	Complications (n = 48)	Pas de complication (n = 414)	P
Durée (min)	170 [90-70]	88 [50-150]	< 0.0001
Surface (mm ²)	1900 [1200-2700]	1300 [730-2600]	0.015
ESD Exclusive	83 %	95 %	0.005
Monobloc	83 %	95 %	0.003
R0	65 %	74 %	0.16
Durée d'hospitalisation (Jours)	4 [3-5]	2 [2-3]	< 0.0001

Tableau 5 : Comparaison entre les procédures avec et sans complication

Si l'on compare les groupes sans complication et avec complications (tableau 3) on note une différence significative en termes de :

- Durée de procédure
- Taille de lésion
- Taux de résection monobloc
- ESD exclusive
- Durée d'hospitalisation

Données de suivi et chirurgie secondaire

Durant le suivi, 7/462 (1,5%) patients ont présenté une récurrence locale.

3 patients ayant bénéficiés d'une résection piecemeal,

2 après une ESD monobloc avec marge horizontale positive et

2 patients après résection monobloc R0.

La réalisation d'une résection piecemeal ou d'une ESD non exclusive était fortement associée à un risque de récurrence locale, par contre la présence d'une marge horizontale positive dans le cas d'une ESD exclusive monobloc n'était pas associée à un risque de récurrence locale (tableau 6).

Toutes les récurrences locales ont pu être traitées par voie endoscopique

	Recidive (n = 7)	Pas de récurrence (n = 421)	OR	P
Monobloc	57 %	96 %	0.05 [0.0078; 0.37]	0.002
ESD exclusive	57 %	96 %	0.05 [0.0089; 0.42]	0.002
ESD R0	28,6 %	76,7 %	0,12 [0.01;0.76]	0.01
ESD exclusive R1 (marge horizontale)	28,6 %	20 %	1.6 [0.15; 10.15]	0.63
Sexe féminin	86 %	50 %	6 [0.71; 278.2]	0.12
Diamètre médian (mm)	50	55	NA	0.74
Surface médiane (mm ²)	1400	1200	NA	0.68

Tableau 6 : Comparaison entre le groupe récurrence locale et absence de récurrence

Une chirurgie secondaire a eu lieu chez 34/462 (7,3%) des patients

- 27/34 (79,4%) après analyse anatomopathologique avec facteurs de risque d'invasion ganglionnaire
- 6/34 (17,6%) pour échec de procédure, dont un cas de chirurgie dans le même temps opératoire évoqué précédemment.
- 1/34 (2,9%) dans le cadre d'une RCH avec dysplasie étendue lors du suivi

Aucune chirurgie secondaire à une complication n'est à signaler.

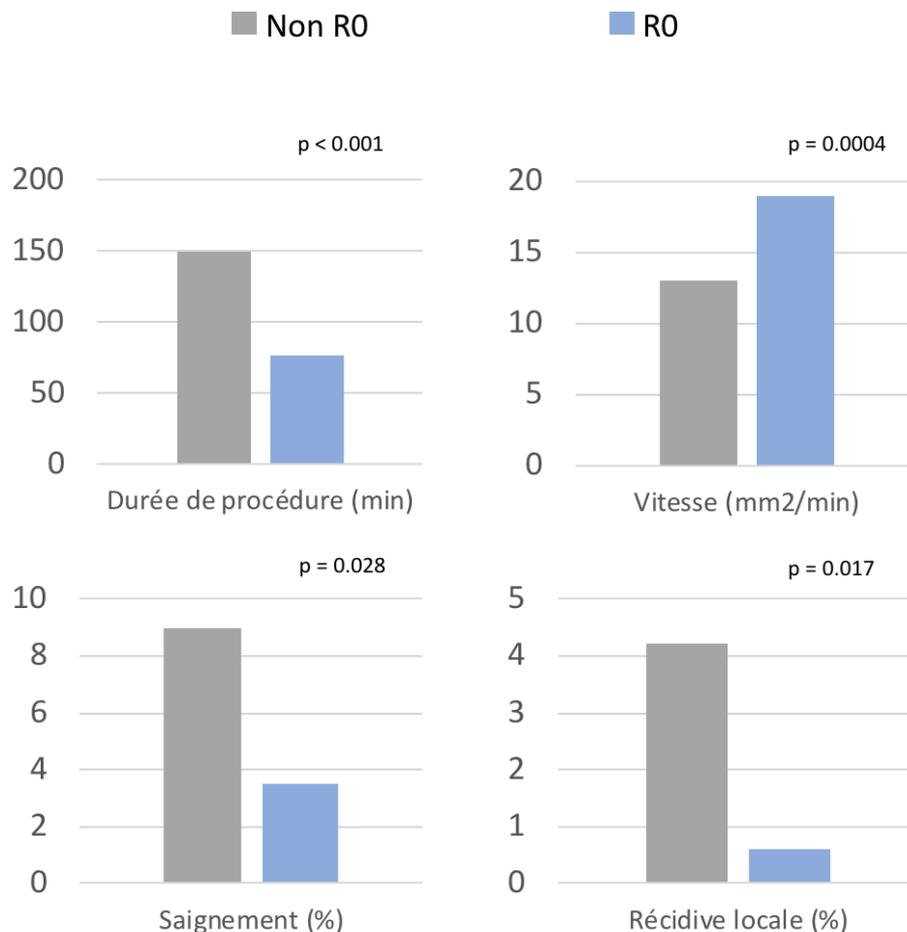
Un envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 20,5 % (7/34) des patients opérés.

Facteurs associés à une résection Non R0

Une durée de procédure plus longue (150 mn vs 76 mn, $p < 0,0001$), une vitesse de dissection moins rapide (13 vs 19 mm^2/min , $p = 0,0004$), un taux plus élevé de saignement (8,8% vs 3,55%, $p = 0,028$) et une résection non exclusivement en ESD (83,05% vs 99,1%, $p < 0,0001$) étaient associés à une résection non R0.

En cas de résection R0, la durée d'hospitalisation est plus courte (3 [2 ;4] vs 2 [2 ;3], $p = 0,019$)

Le taux de récurrence locale était également statistiquement plus élevé dans le groupe non R0 (4,03% vs 0,59%, $p = 0,017$)



Graphique 2 : Comparaison des groupes R0 et non R0

En analyse univariée, la présence d'une complication, d'une hémorragie post procédure, le sexe féminin et le centre 1 sont des facteurs de risque significatifs de résection non R0 tandis que la réalisation d'une ESD exclusive est un facteur prédictif fort d'une résection R0. Intégré dans un modèle multivarié seuls le sexe et le centre 1 restent des facteurs de risque de résection non R0, la réalisation d'une ESD exclusive restant un facteur prédictif fort de résection R0.

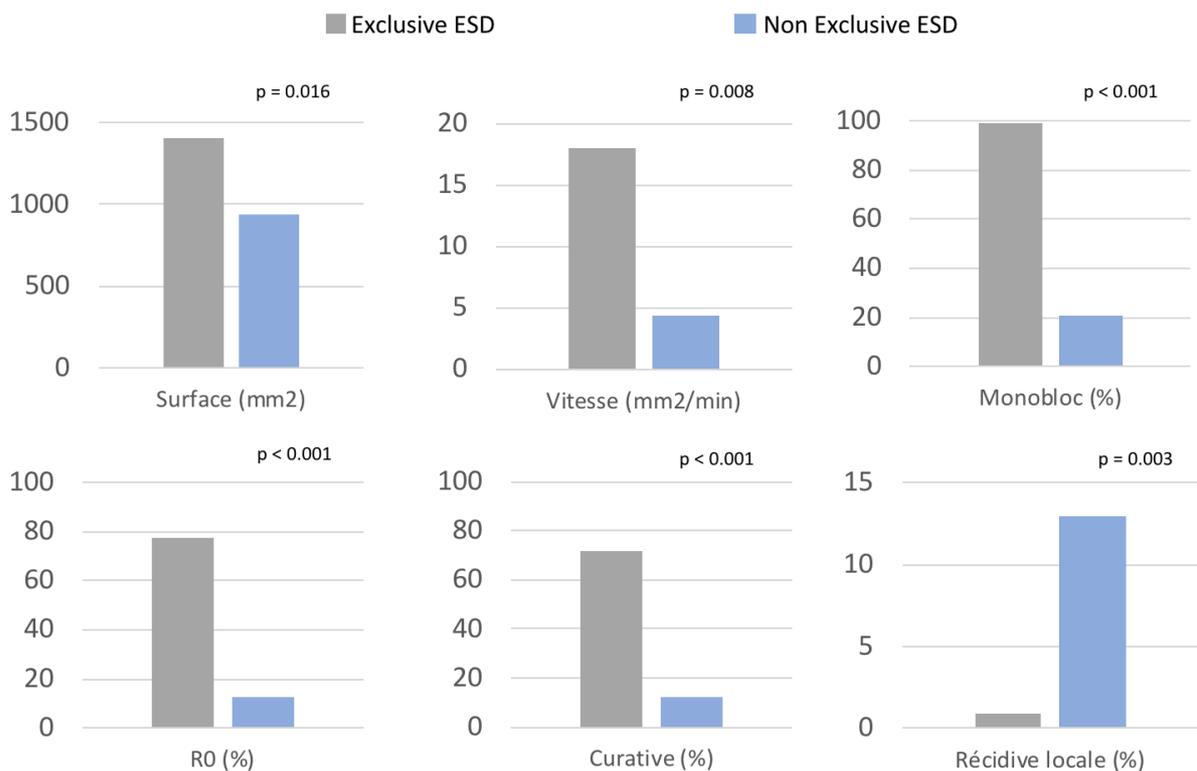
	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Complication	0.52 [0.27-0.99]	0.0046	1.90 [0.55-6.59]	0.314
Hémorragie post procédure	0.37 [0.16-0.87]	0.022	0.25 [0.05-1.17]	0.0789
ESD exclusive	24.7 [7.25-84.4]	< 0.0001	23.52 [6.56-84.27]	< 0.0001
Monobloc	64214 [0-153 x10 ⁶]	0.70		
Sexe féminin	0.60 [0.40-0.92]	0.018	0.59 [0.37-0.93]	0.023
Centre N°1	0.33 [0.20-0.55]	< 0.0001	0.35 [0.20-0.62]	0.0002

Tableau 7 : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de résection R0

Facteurs associés à une résection non ESD exclusive

Sur l'ensemble des procédures endoscopiques, 433 ont été réalisées exclusivement en ESD et 23 ont été converties en résection piecemeal ou hybride, ce qui permet de réaliser une comparaison entre le groupe « ESD exclusive » et le groupe « ESD non exclusive ».

Dans le groupe ESD exclusive on retrouve des lésions plus étendues (1400mm² vs 940mm² p=0,016), une vitesse de résection plus rapide (18 mm²/min vs 4,4 mm²/min, p=0,008), un meilleur taux de résection monobloc (99,3% vs 17,2%, p<0,0001), RO (77,3% vs 13,04%, p<0,0001), un meilleur taux de résection curative (71,8% vs 13,04%, p<0,0001) et un plus faible taux de récurrence locale quel que soit le statut de la marge horizontale. (0,9% vs 13%, p=0,004).



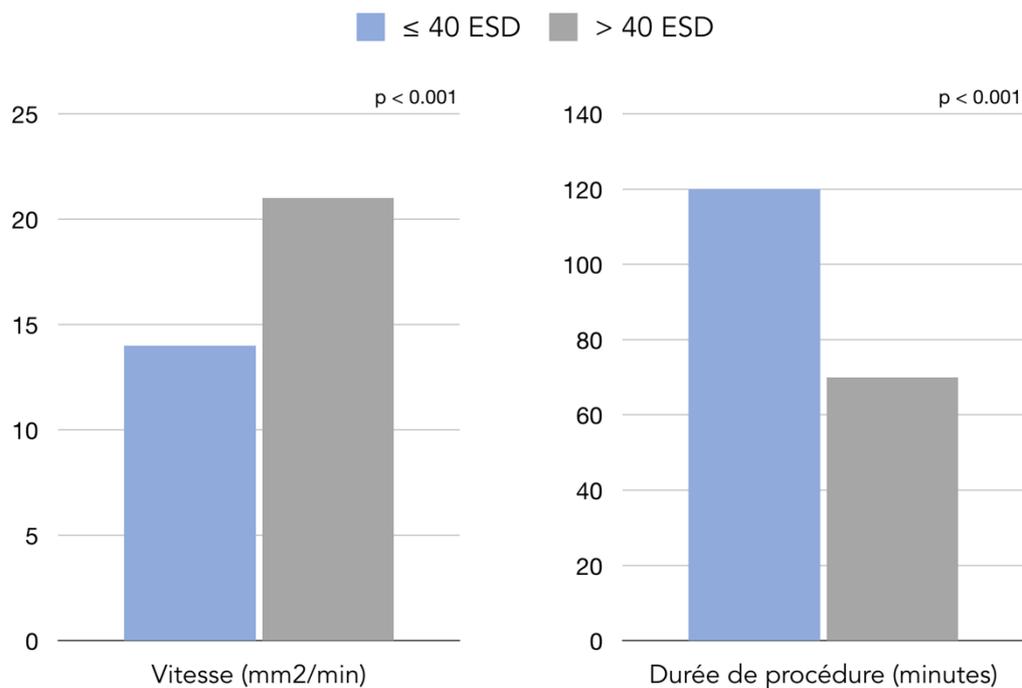
Graphique 3 : Comparaison des procédures selon leur réalisation exclusivement en ESD ou non

Évaluation de l'effet de l'apprentissage

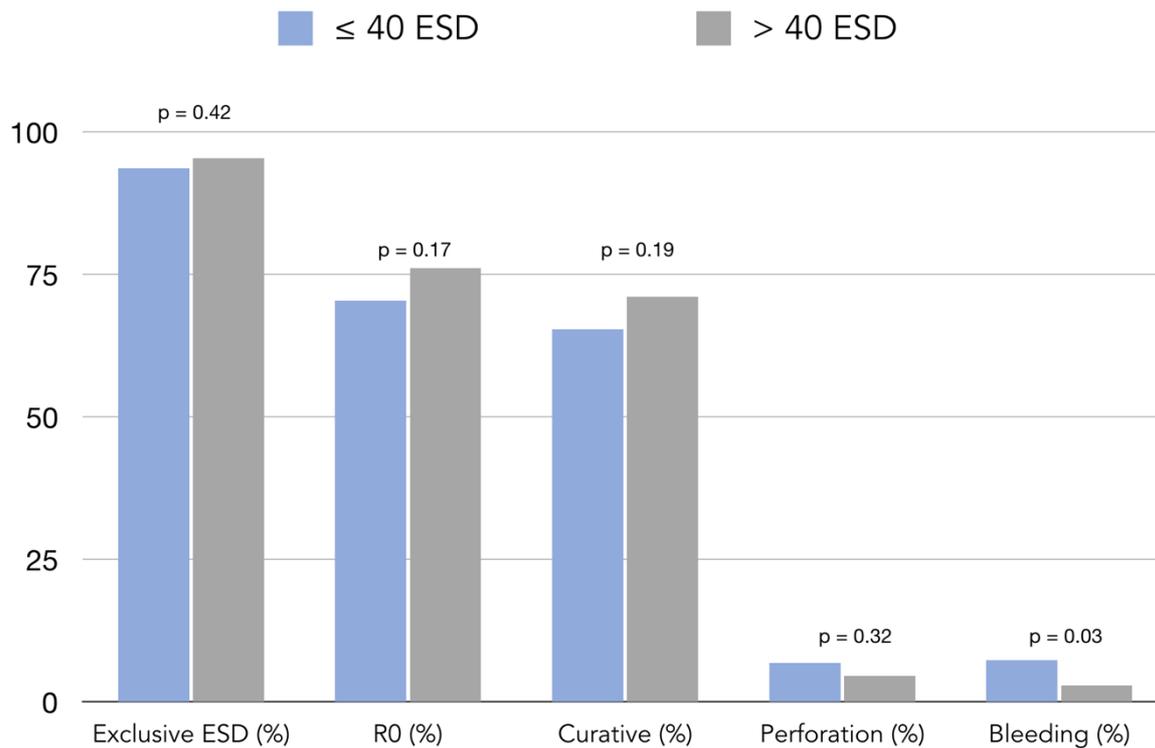
Les résultats des 40 premières ESD des 6 centres ont été comparées avec les suivantes pour mesurer l'impact de l'expérience sur les résultats.

Après 40 ESD, les durées de procédures sont plus courtes (70 min vs 120mn, $p < 0,0001$), la vitesse est supérieure ($21\text{mm}^2/\text{min}$ vs $14\text{mm}^2/\text{min}$, $p < 0,0001$), le taux de saignement est plus faible (2,89% vs 7,27%, $p < 0,034$)

Les résultats en termes de perforation (6,82% vs 4,55%, $p = 0,32$), de résection R0 (70,45% vs 76,15%, $p = 0,17$) et de résection curative (65,45% vs 71,13%, $p = 0,19$) retrouvent une amélioration non significative des performances.



Graphique 4 : Comparaison des vitesses et des durées de procédure selon l'expérience



Graphique 5 : Comparaison des résultats techniques et complications selon l'expérience

Évaluation de l'effet centre

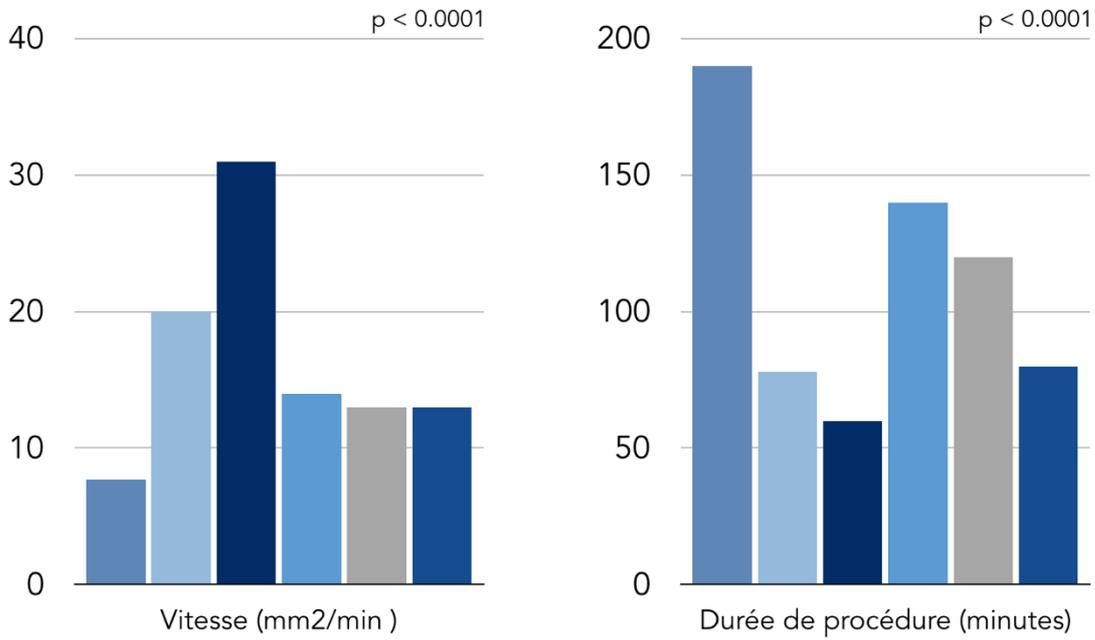
Une comparaison des 6 centres de l'étude a été réalisée pour comparer les résultats.

On note des variations importantes des durées médianes de procédures allant de 60 minutes pour le centre le plus rapide à 190 pour le plus lent ($p < 0.0001$), équivalent à des vitesses médianes de dissection allant de 7.7 mm²/min à 30 mm²/min ($p < 0.0001$), pour le centre le plus rapide.

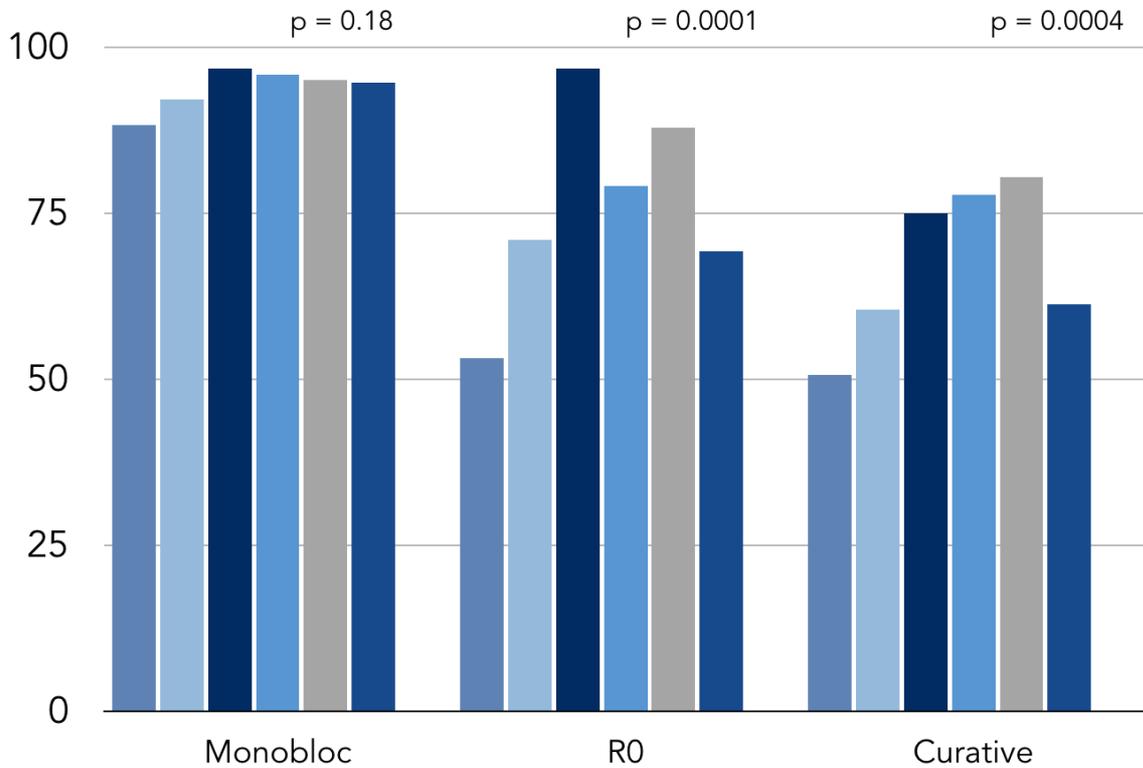
Les taux de résection monobloc, R0 et curative présentent également une grande variabilité inter centre.

Les taux de résection Monobloc, R0 et curative varient respectivement de 88.3% à 96.8% ($p = 0.18$), de 53.2% à 87.8% ($p = 0.0001$), et de 50.6% à 80.4% ($p = 0.0004$) selon les centres.

Il n'y a pas de différence significative de récurrence locale malgré une tendance corrélée aux résultats de résection (minimum à 0%, maximum à 5.1%, $p = 0.11$)



Graphique 6 : Comparaison des vitesses et durée de procédure selon le centre



Graphique 7 : Comparaison des résultats oncologique selon le centre

IV.5. Discussion

Notre étude est la plus importante série de dissection rectale rapportée dans le monde occidental.

Les résultats en termes de résection monobloc et R0 sont à la hauteur des résultats publiés par les équipes japonaises et meilleures que les premières séries européennes. Ces résultats illustrent les progrès de la dissection en France après les premières études qui obtenaient des taux de monobloc entre 64-66,7% et R0 entre 53-61,1 % [58,59].

L'entraînement sur modèle animal, les progrès du matériel de dissection, le développement de stratégie de dissection [68–70,72] et de centres experts moins nombreux mais avec des niveaux de recrutement supérieurs sont autant de raisons expliquant le progrès marquant des résultats.

L'amélioration des résultats carcinologiques est allée de pair avec la diminution du taux de complications et de leurs conséquences. En effet, dans la première série Française d'ESD rectale, le taux de perforation était de 18% et le taux d'hémorragie de 13% dont 2 patients ayant nécessité une hémostase chirurgicale [58,59].

Dans notre étude, la présence d'une complication était liée à une durée de procédure plus longue, une taille de lésion plus large et une durée d'hospitalisation plus longue. Tous ces facteurs ont déjà été identifiés dans des études japonaises.

Nos résultats témoignent de l'importance d'une résection monobloc en ESD exclusive pour éviter la récurrence. Une technique mixte par pièce-meal ou même hybride est associée dans notre étude à un taux de récurrence proche de celui publié dans les séries de mucoséctomie pièce-meal [42,55] et ne justifie pas l'investissement en temps, en matériel et en risque supérieur de complications des méthodes hybrides.

Les ESD non exclusives étaient associées à des lésions plus petites, un plus haut taux de complications, une vitesse de résection plus basse. Il est probable que les lésions n'ayant pu bénéficier d'une ESD exclusive étaient des lésions plus difficiles techniquement (fibrose, macronodule, signe de rétraction, présence de plis), cependant ces données n'étaient pas

analysables à posteriori. Toutefois, l'analyse individuel des 23 cas (annexe 1) d'échec affiche des facteurs déjà identifiés comme compliquant les procédures d'ESD [73,74] (récidive post chirurgie, post mucosectomie, RCH). (Annexe 1)

La présence d'une marge horizontale positive en dysplasie n'a pas d'impact sur la récurrence dès lors que la résection a été monobloc en dissection exclusive. Effectivement, les endoscopes de dernière génération permettent de s'assurer endoscopiquement des marges latérales de façon précise et la plupart des marges horizontales positives sont liées à un contact avec l'artefact de coagulation dû à la rétraction de la pièce après résection, sans impact sur la récurrence [75].

Notre étude confirme également les résultats des études multicentriques japonaises [76] relative au caractère « opérateur dépendant » de la technique, puisqu'un centre a des résultats inférieurs en termes de résection R0.

Nos résultats sont renforcés par le caractère multicentrique de son design avec 6 centres et 11 opérateurs. Jusqu'à présent, les études occidentales ne rapportaient que des résultats monocentriques d'opérateurs uniques ayant bénéficiés d'une formation individuelle auprès d'opérateurs japonais [77]. Dans notre étude, seuls 3 opérateurs sur les 11 ont bénéficiés d'une formation auprès d'experts japonais, les autres ayant été formés à partir de modèle animal auprès d'experts français ou européens. De plus, aucune autre étude de dissection colorectale publiée ne rapportait d'aussi vastes lésions alors même que le risque de complications et de récurrence est directement lié à la taille de la lésion [76].

L'analyse de la courbe d'apprentissage est également intéressante. Dans des centres formés et entraînés, celle-ci n'influe pas sur les résultats oncologiques mais diminue le taux de complications et augmente la vitesse de procédure. La diminution des durées de procédure par l'augmentation des vitesses de résection est un point important pour le développement de cette technique.

Nos résultats confirment que la dissection sous muqueuse rectale peut être réalisée avec la même efficacité que les équipes japonaises dans des centres européens experts et relancent

le débat sur le choix de la meilleure stratégie thérapeutique pour les lésions rectales superficielles de grande taille.

Deux stratégies thérapeutiques alternatives font débat dans le rectum face à l'ESD pour les larges lésions rectales.

La première est la TEM. Plusieurs études rétrospectives ont comparé l'ESD à la TEM [78–80]. Même si elles sont critiquables méthodologiquement par le nombre de patients inclus, le type de lésions inclus, et le caractère asiatique de leur origine, les résultats vont tous dans le même sens : pas de différence oncologique mais durée d'hospitalisation et coût supérieur pour la TEM.

Concernant les complications, aucune différence à court terme n'a été mise en évidence dans ces différentes études, cependant une étude récemment publiée rapporte des taux d'incontinence anale significative chez 28,8% des patients à 8 ans [81,82]. Cette complication est associée dans cette même étude à une altération significative de la qualité de vie. Ce type de complication n'a jamais été rapporté dans les grandes séries de dissection rectale.

Une étude française en cours, comparant de façon prospective la dissection sous muqueuse à la TEM pour le traitement des larges lésions colorectales superficielles, devrait confirmer ces résultats.

L'autre technique alternative est la mucosectomie fragmentée. Elle est associée, dans les larges études rétrospectives ou observationnelles avec un temps de procédure plus court, un nombre de perforation plus bas, mais un taux de récurrence plus élevé. Le taux de récurrence est dans les différentes études publiées entre 12 et 20% [42,55,57,83], traitable dans plus de 90% des cas par voie endoscopique. Aucune étude comparative prospective randomisée bien désignée n'a comparée directement la mucosectomie piece-meal et la dissection sous muqueuse notamment au niveau du rectum.

Récemment le groupe australien du Pr BOURKE a démontré par une modélisation basée sur les données de la littérature qu'une stratégie sélective en fonction de l'aspect endoscopique des lésions et de leur risque de dégénérescence serait la plus adaptée médico-économiquement, réservant dans ce modèle la dissection sous-muqueuse pour les lésions reconnues comme à risque de dégénérescence sous-muqueuse (SANO IIIa ou KUDO Vi) [84]. Cependant le taux de récurrence de 12% choisi dans le groupe piece-meal est en lien avec une faible taille de lésion (25 mm) qui ne sont pas les cibles de la dissection sous muqueuse, la

même équipe ayant d'ailleurs rapportée un taux de récurrence dépassant les 30% pour des lésions de plus de 40 mm.

De plus, l'idée d'une stratégie sélective est basée sur la prédiction endoscopique du risque de dégénérescence superficielles. Ce risque est pour l'instant très mal évalué avec les endoscopes disponibles en Europe avec une sensibilité de 33% dans la même publication australienne [85]. De plus, 15% des patients étaient eux classés à tort comme bénins dans une étude randomisée hollandaise comparant EMR piece-meal vs TEM, confirmant les difficultés à éliminer formellement une invasion sous muqueuse y compris en centre expert [86].

Enfin la stratégie piece-meal impose des coloscopies de surveillance rapprochées avec un risque augmenté de perdus de vue. Ce risque de récurrence avec perte de suivi a d'ailleurs été déjà évaluée comme responsable d'environ 10% des cancers d'intervalle [45].

3 études randomisées comparant la dissection sous-muqueuse à la mucosectomie piece-meal pour les lésions superficielles rectales de grande taille prospectives sont en cours.

Elles devraient permettre d'obtenir des éléments de réponse à l'ensemble de ces interrogations.

IV.6. Conclusion

En conclusion, L'ESD rectale, lorsqu'elle est pratiquée en centres experts, permet d'obtenir en Europe des résultats équivalents à ceux des équipes japonaises avec des taux de résection monobloc de 95,4%, de résection R0 de 74,1%, de récurrence locale de 1,5% et aucune chirurgie pour complications. Lorsqu'une dissection sous-muqueuse est envisagée elle doit être exclusive et monobloc sous peine de perdre le bénéfice oncologique sans gain sur les complications, la durée de procédure et son coût.

Devant la faible sensibilité de la prédiction du risque de dégénérescence superficielle dans les études européennes pour les larges lésions colorectales, la dissection sous muqueuse en centre experts doit être la technique à privilégier pour ce type de lésions.

Les résultats des études comparant l'ESD à la TEM et la mucosectomie piece-meal sont attendus afin de confirmer la place grandissante de cette technique dans les pays occidentaux.

V. Références:

- ¹ Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1154–1160
- ² Terzolo M, Tappero G, Borretta G, Asnaghi G, Pia A, Reimondo G, Boccuzzi A, Cesario F, Rovero E, Paccotti P. High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1272–1276
- ³ Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 6878–6889
- ⁴ Zhu J-Z, Wang Y-M, Zhou Q-Y, Zhu K-F, Yu C-H, Li Y-M. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 325–337
- ⁵ Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, Du Y, Cai QC, Gao J, Li Z. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 142: 762–772
- ⁶ Kim S, Keku TO, Martin C, Galanko J, Woosley JT, Schroeder JC, Satia JA, Halabi S, Sandler RS. Circulating levels of inflammatory cytokines and risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 2008; 68: 323–328
- ⁷ Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 11–24
- ⁸ Sinha R, Chow WH, Kulldorff M, Denobile J, Butler J, Garcia-Closas M, Weil R, Hoover RN, Rothman N. Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. *Cancer Res* 1999; 59: 4320–4324
- ⁹ Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6: e20456
- ¹⁰ Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control CCC* 2013; 24: 611–627
- ¹¹ Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001216
- ¹² Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015; 64: 1327–1337

- ¹³ Parente F, Vailati C, Boemo C, Bonoldi E, Ardizzoia A, Ilardo A, Tortorella F, Cereda D, Cremaschini M, Moretti R. Improved 5-year survival of patients with immunochemical faecal blood test-screen-detected colorectal cancer versus non-screening cancers in northern Italy. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2015; 47: 68–72
- ¹⁴ Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012; 55: 87–92
- ¹⁵ Pan J, Xin L, Ma Y-F, Hu L-H, Li Z-S. Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 355–365
- ¹⁶ Stock D, Paszat LF, Rabeneck L. Colorectal cancer mortality reduction is associated with having at least 1 colonoscopy within the previous 10 years among a population-wide cohort of screening age. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 133–141
- ¹⁷ Reumkens A, Rondagh EJA, Bakker CM, Winkens B, Masclee AAM, Sanduleanu S. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1092–1101
- ¹⁸ Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31–53
- ¹⁹ Cohen LB. Split dosing of bowel preparations for colonoscopy: an analysis of its efficacy, safety, and tolerability. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 406–412
- ²⁰ Lee TJW, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJQ, Rutter MD. Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy* 2013; 45: 20–26
- ²¹ Lee RH, Tang RS, Muthusamy VR, Ho SB, Shah NK, Wetzel L, Bain AS, Mackintosh EE, Paek AM, Crissien AM, Saraf LJ, Kalmaz DM, Savides TJ. Quality of colonoscopy withdrawal technique and variability in adenoma detection rates (with videos). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 128–134
- ²² Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795–1803
- ²³ Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry CP. Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med* 2014; 370: 1298–1306

- ²⁴ Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 18–33
- ²⁵ Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–767
- ²⁶ Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma–carcinoma sequence or „de novo“ carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 1992; 69: 883–888
- ²⁷ Precancerous colorectal lesions (Review). - PubMed - NCBI. Im Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- ²⁸ Tadepalli US, Feihel D, Miller KM, Itzkowitz SH, Freedman JS, Kornacki S, Cohen LB, Bamji ND, Bodian CA, Aisenberg J. A morphologic analysis of sessile serrated polyps observed during routine colonoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1360–1368
- ²⁹ Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, Shaukat A. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1189–1195
- ³⁰ Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, Nelson DB, Lederle FA, Rector TS, Bond JH. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006; 131: 1700–1705
- ³¹ The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43
- ³² Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Kushima R, Parra-Blanco A, Matsuda T. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy* 2016; 48: 456–464
- ³³ Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut* 2006; 55: 1592–1597
- ³⁴ Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367–373
- ³⁵ SANO Y. New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: AB125
- ³⁶ Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625–632
- ³⁷ IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, Schoon EJ, Bisseling TM, Spaander MC, van Lelyveld N, Bargeman M, Wang J, Dekker E,

Dutch Workgroup serrated polyps & Polyposis (WASP). Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016; 65: 963–970

- 38 Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2692–2703
- 39 Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JHW, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013; 45: 827–834
- 40 H Suh J, S Han K, Kim BC, W Hong C, K Sohn D, Chang HJ, J Kim M, C Park S, Park J, S Choi H, H Oh J. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 590–595
- 41 Tada M, Shimada M, Murakami F, Shimada M, Mizumachi M, Arima K, Yanai H, Oka S, Shigeeda M, Ogino M, Aibe T, Okazaki Y, Takemoto T, Kinoshita Z, Kinoshita K, Iida Y. DEVELOPMENT OF THE STRIP-OFF BIOPSY. *Gastroenterol Endosc* 1984; 26: 833–839
- 42 Belderbos TDG, Leenders M, Moons LMG, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46: 388–402
- 43 Knabe M, Pohl J, Gerges C, Ell C, Neuhaus H, Schumacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 183–189
- 44 Ortiz AM, Bhargavi P, Zuckerman MJ, Othman MO. Endoscopic mucosal resection recurrence rate for colorectal lesions. *South Med J* 2014; 107: 615–621
- 45 le Clercq CMC, Bouwens MWE, Rondagh EJA, Bakker CM, Keulen ETP, de Ridder RJ, Winkens B, Masclee AAM, Sanduleanu S. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014; 63: 957–963
- 46 Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 583–595
- 47 Inoue H, Endo M, Takeshita K, Kawano T, Goseki N, Takiguchi T, Yoshino K. Endoscopic resection of early-stage esophageal cancer. *Surg Endosc* 1991; 5: 59–62
- 48 Takechi K, Mihara M, Saito Y, Endo J, Maekawa H, Usui T, Moriwaki H, Muto Y. A modified technique for endoscopic mucosal resection of small early gastric carcinomas. *Endoscopy* 1992; 24: 215–217

- ⁴⁹ Muto M, Miyamoto S, Hosokawa A, Doi T, Ohtsu A, Yoshida S, Endo Y, Hosokawa K, Saito D, Shim C-S, Gossner L. Endoscopic mucosal resection in the stomach using the insulated-tip needle-knife. *Endoscopy* 2005; 37: 178–182
- ⁵⁰ Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, Yoshihara M, Chayama K. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 877–883
- ⁵¹ Gotoda T, Kondo H, Ono H, Saito Y, Yamaguchi H, Saito D, Yokota T. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 560–563
- ⁵² Tamegai Y, Saito Y, Masaki N, Hinohara C, Oshima T, Kogure E, Liu Y, Uemura N, Saito K. Endoscopic submucosal dissection: a safe technique for colorectal tumors. *Endoscopy* 2007; 39: 418–422
- ⁵³ Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, Emura F, Ikehara H, Mashimo Y, Kikuchi T, Fu K-I, Sano Y, Saito D. Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 966–973
- ⁵⁴ Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, Yamamichi N, Tateishi A, Oka M, Ogura K, Kawabe T, Ichinose M, Omata M. Outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in 200 consecutive cases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2007; 5: 678–683; quiz 645
- ⁵⁵ Wang J, Zhang X-H, Ge J, Yang C-M, Liu J-Y, Zhao S-L. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8282–8287
- ⁵⁶ Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, Lorenzetti R, Marmo R. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012; 44: 137–150
- ⁵⁷ De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, Bhandari P, Boeri F, Conio M. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 138–155
- ⁵⁸ Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, Koch S, Houcke P, Cellier C, Heresbach D, Lepilliez V, Napoleon B, Bauret P, Coron E, Le Rhun M, Bichard P, Vaillant E, Calazel A, Bensoussan E, Bellon S, Mangialavori L, Robin F, Prat F. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011; 43: 664–670
- ⁵⁹ Rahmi G, Hotayt B, Chaussade S, Lepilliez V, Giovannini M, Coumaros D, Charachon A, Cholet F, Laquière A, Samaha E, Prat F, Ponchon T, Bories E, Robaszkiewicz M, Boustière C, Cellier C. Endoscopic submucosal dissection for superficial rectal tumors: prospective evaluation in France. *Endoscopy* 2014; 46: 670–676

- ⁶⁰ Le Roy F, Manfredi S, Hamonic S, Piette C, Bouguen G, Riou F, Bretagne J-F. Frequency of and risk factors for the surgical resection of nonmalignant colorectal polyps: a population-based study. *Endoscopy* 2016; 48: 263–270
- ⁶¹ Peery AF, Cools KS, Strassle PD, McGill SK, Crockett SD, Barker A, Koruda M, Grimm IS. Increasing Rates of Surgery for Patients With Nonmalignant Colorectal Polyps in the United States. *Gastroenterology* 2018; 154: 1352-1360.e3
- ⁶² Almoudaris AM, Gupta S, Bottle A, Aylin P, East JE, Thomas-Gibson S, Faiz OD. Surgery for benign colorectal polyps in England – trends and outcomes from 1997 to 2007. *Gut* 2011; 60: A4–A5
- ⁶³ Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J-M, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek I, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter M, Burgess N, Bourke M. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–297
- ⁶⁴ Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo S, Tsuruta O, Sugihara K, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc* 2015; 27: 417–434
- ⁶⁵ Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszekiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau J-M, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
- ⁶⁶ Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, Haringsma J. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010; 42: 853–858
- ⁶⁷ Pioche M, Lépilliez V, Ciocîrlan M, Rivory J, Miaglia C, Hervieu V, Poncet G, Valette P-J, Saurin J-C, Ponchon T. Endoscopic submucosal dissection with the Nestis® jet injector system with a bifunctional catheter: first prospective clinical trial (NCT: 2012-A00272-41). *Surg Endosc* 2016; 30: 5140–5146
- ⁶⁸ Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y, Shinozaki S, Takahashi H, Fukuda H, Okada M, Ino Y, Takezawa T, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. *Endosc Int Open* 2017; 5: E123–E129
- ⁶⁹ Pioche M, Rivory J, Lépilliez V, Saurin J-C, Ponchon T, Jacques J. Tunnel-and-bridge strategy for rectal endoscopic submucosal dissection: tips to allow strong countertraction without clip and line. *Endoscopy* 2017; 49: E123–E124

- ⁷⁰ Jacques J, Charissoux A, Legros R, Tailleux A, Rivory J, Albouis J, Pioche M. Double-clip counter-traction using a rubber band is a useful and adaptive tool for colonic endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2018; 50: 179–181
- ⁷¹ Yamasaki Y, Takeuchi Y, Uedo N, Kato M, Hamada K, Tonai Y, Matsuura N, Kanesaka T, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Ishihara R, Iishi H. Feasibility of Simple Traction Technique for Rectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2127–2131
- ⁷² Lupu A, Jacques J, Rivory J, Rostain F, Pontette F, Ponchon T, Pioche M. Endoscopic submucosal dissection with triangulated traction with clip and rubber band: the „wallet“ strategy. *Endoscopy* 2018;
- ⁷³ Suzuki N, Toyonaga T, East JE. Endoscopic submucosal dissection of colitis-related dysplasia. *Endoscopy* 2017; 49: 1237–1242
- ⁷⁴ Horii K, Uraoka T, Harada K, Higashi R, Kawahara Y, Okada H, Ramberan H, Yahagi N, Yamamoto K. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum. *Endoscopy* 2014; 46: 862–870
- ⁷⁵ Lee S, Kim J, Soh JS, Bae J, Hwang SW, Park SH, Ye BD, Byeon J-S, Myung S-J, Yang S-K, Yang D-H. Recurrence rate of lateral margin-positive cases after en bloc endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasia. 2018; 1–9
- ⁷⁶ Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, Fukuzawa M, Kobayashi N, Nasu J, Michida T, Yoshida S, Ikehara H, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito D. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1217–1225
- ⁷⁷ Sauer M, Hildenbrand R, Oyama T, Sido B, Yahagi N, Dumoulin F. Endoscopic submucosal dissection for flat or sessile colorectal neoplasia >20 mm: A European single-center series of 182 cases. *Endosc Int Open* 2016; 04: E895–E900
- ⁷⁸ Jung Y, Lee J, Cho JY, Kim YD, Park CG, Kim MW, Kim KJ, Kim SW. Comparison of efficacy and safety between endoscopic submucosal dissection and transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal tumor. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc* 2018; 24: 115–121
- ⁷⁹ Hitzler MH, Heintz A. [Single Centre Study: Results of Transanal Endoscopic Microsurgery of Rectal Tumors since 2003 vs. Results of Endoscopic Submucosal Dissection Reported in the Literature]. *Zentralbl Chir* 2015; 140: 645–650
- ⁸⁰ Park SU, Min YW, Shin JU, Choi JH, Kim Y-H, Kim JJ, Cho YB, Kim HC, Yun SH, Lee WY, Chun H-K, Chang DK. Endoscopic submucosal dissection or transanal endoscopic microsurgery for nonpolypoid rectal high grade dysplasia and submucosa-invading rectal cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 1031–1036
- ⁸¹ Restivo A, Zorcolo L, D’Alia G, Cocco F, Cossu A, Scintu F, Casula G. Risk of complications and long-term functional alterations after local excision of rectal tumors with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 257–266

- ⁸² Jakubauskas M, Jotautas V, Poskus E, Mikalauskas S, Valeikaite-Tauginiene G, Strupas K, Poskus T. Fecal incontinence after transanal endoscopic microsurgery. 2018; 1–6
- ⁸³ Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, Nakajima T, Ikehara H, Fu K-I, Itoi T, Fujii T. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* 2010; 24: 343–352
- ⁸⁴ Bahin FF, Heitman SJ, Bourke MJ. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2018;
- ⁸⁵ Jacques J, Chaussade S, Ponchon T, Coron E, Lepilliez V, Dahan M, Albouys J, Sautereau D, Leblanc S, Rahmi G, Legros R, Pioche M. Endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection for large colorectal laterally spreading lesions? Scientific and economic data are still lacking. *Gut* 2018;
- ⁸⁶ Barendse RM, Musters GD, de Graaf EJR, van den Broek FJC, Consten ECJ, Doornebosch PG, Hardwick JC, de Hingh IHJT, Hoff C, Jansen JM, van Milligen de Wit AWM, van der Schelling GP, Schoon EJ, Schwartz MP, Weusten BLAM, Dijkgraaf MG, Fockens P, Bemelman WA, Dekker E, TREND Study group. Randomised controlled trial of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas (TREND Study). *Gut* 2018; 67: 837–846

Annexes

Annexe 1 : Analyse individuelle des 23 cas d'ESD non exclusive.....	92
Annexe 2 : Article soumis (Endoscop) en cours de revision.....	93

Patient 1	Hybride	Antecedent de chirurgie rectale + récurrence post mucosectomie
Patient 2	Piecemeal	Antecedent de chirurgie urologique / rectale (Coffey)
Patient 3	Piecemeal	Antecedent de chirurgie rectale / Récurrence post mucosectomie sur l'anastomose
Patient 4	Piecemeal	Longue procédure avec perforation et pneumopéritoine
Patient 5	Piecemeal	Invasion profonde (T3) = Echec => Conversion en piecemeal
Patient 6	Piecemeal	Antécédent de chirurgie rectale / Fibrose dans la zone d'ESD
Patient 7	Piecemeal	Antecedent de chirurgie rectale / Récurrence post mucosectomie sur l'anastomose
Patient 8	Piecemeal	Antecedent de sigmoïdectomie. Lésion étendue. Conversion après 7h de procédure
Patient 9	Piecemeal	Récurrence avec antécédent de multiple mucosectomie et d'ESD avec perforation
Patient 10	Piecemeal	Macronodule avec fibrose
Patient 11	Hybride	RCH
Patient 12	Hybride	Contexte de RCH / Fibrose
Patient 13	Piecemeal	Macronodule / Fibrose
Patient 14	Hybride	Macronodule / Fibrose
Patient 15	Piecemeal	Macronodule / Fibrose
Patient 16	Hybride	RCH avec ATCD de colectomies / Récurrence locale post mucosectomie / Fibrose
Patient 17	Hybride	Contact avec le canal anal
Patient 18	Hybride	Pas de contexte particulier
Patient 19	Piecemeal	Pas de contexte particulier
Patient 20	Piecemeal	1ere procédure d'un des 6 centres
Patient 21	Piecemeal	1ere procédure d'un des 6 centres
Patient 22	Piecemeal	Invasion profonde (T3)
Patient 23	Piecemeal	Pas de contexte particulier

Annexe 1 : Analyse individuelle des 23 cas d'ESD non exclusive

Rectal endoscopic submucosal dissection in France: A large retrospective multicenter study of specialized centers

Albouys J.¹, Guillaumot MA.², Lepilliez V.³, Pioche M.⁴, Legros R.¹, Chaussade S.², Rivory J.⁴, Charissoux A.¹, Prat F.², Ponchon T.⁴, Leblanc S.², Rahmi G.⁵, Chabrun E.⁶, Barret M.², Sautereau D.¹, Kerever S.⁷ and Jacques J¹.

¹ Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, Limoges

² Service d'Hépatogastro-entérologie, Cochin (APHP), Université Paris V René Descartes, Paris

³ Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Jean Mermoz, Lyon

⁴ Service d'Hépatogastro-entérologie, Edouard Herriot (CHU), Lyon

⁵ Service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Européen Georges Pompidou (APHP), Paris

⁶ Centre medico-chirurgical Magellan, hôpital haut-l'évêque, CHU Bordeaux

⁷ Service de Biostatistique et Information Médicale Hôpital Saint Louis (APHP), Paris

Authors :

Jérémy ALBOUYS, junior, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, Limoges, France, jeremie.albouys@gmail.com

Guillaumot Marie-Anne, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Cochin, Paris, France, marie-anne.g@hotmail.fr

Vincent LEPILLIEZ, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon, France, lepilliezvincent@orange.fr

Mathieu PIOCHE, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Édouard Herriot, Lyon, France, mathieu.pioche@chu-lyon.fr

Romain LEGROS, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren, Limoges, France, rom1.legros@gmail.com

Stanislas CHAUSSADE, MD, Professor of Medicine, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Cochin, Paris, France, stanislas.chaussade@aphp.fr

Jérôme RIVORY, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France, jeromerivory@gmail.com

Aurélien CHARISSOUX, MD, service d'anatomopathologie, CHU Dupuytren, Limoges, France, aurelie.charissoux@chu-limoges.fr

Frédéric PRAT, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Cochin, Paris, France, frederic.prat@aphp.fr

Thierry PONCHON, MD, Professor of Medicine, service d'Hépatogastro-entérologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France, thierry.ponchon@chu-lyon.fr

Sarah LEBLANC, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Cochin, Paris, France, sarah.leblanc@aphp.fr

Gabriel RAHMI, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, HEGP (APHP), Paris, France, gabriel.rahmi@aphp.fr

Édouard CHABRUN, MD, Centre medico-chirurgical Magellan, hôpital haut-l'évêque, CHU Bordeaux, Bordeaux, France, edouard.chabrun@chu-bordeaux.fr

Maximilien BARRET, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Cochin, Paris, France, maximilien.barret@aphp.fr

Denis SAUTEREAU, MD, Professor of Medicine, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren 87042, Limoges, France, denis.sautereau@unilim.fr

Sébastien KEREVER, MD, service de Biostatistique et Information Médicale Hôpital Saint Louis APHP, 75475, Paris, France, sebastien.kerever@gmail.com

Jérémy JACQUES, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren 87042, Limoges, France, jeremiejacques@gmail.com

Grant Support: No support

Disclosures-: No disclosure

Keywords : Endoscopic submucosal dissection, EMR, colorectal cancer, colorectal surgery

Correspondence to : Jérémy JACQUES, MD, service d'Hépatogastro-entérologie, CHU Dupuytren 87042, Limoges, France, jeremiejacques@gmail.com

Phone: +33 5 55 05 66 31 **Fax:** +33 5 55 05 87 33

Medical writing:

The English in this document has been checked by at least two professional editors, both native speakers of English. For a certificate, please see:

<http://www.textcheck.com/certificate/BM3Yg0>

Rectal endoscopic submucosal dissection in France: A large retrospective multicenter study of specialized centers

Albouys J., Guillaumot MA., Lepilliez V., Pioche M., Legros R., Chaussade S., Rivory J., Charissoux A., Prat F., Ponchon T., Leblanc S., Rahmi G. , Chabrun E. Barret M., Sautereau D., Kerever S. and Jacques J.

Introduction

Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the treatment of choice for all superficial neoplasms of the gastrointestinal tract, with a low risk for lymph node metastasis, in Japan. However, no major study has investigated ESD in Europe.

Methods

This was a retrospective multicenter study of all rectal ESDs performed at expert centers in France between June 2010 and December 2016. Such centers were defined as those with regular recruitment that performed ≥ 150 ESD procedures over the previous 5 years.

Results

A total of 462 rectal ESD procedures were performed by 11 gastroenterologists at six centers. The en bloc, R0, and curative resection rates were 95.4%, 73.1%, and 67.9%, respectively. The local recurrence rate was 1.5%, while the perforation and post-procedural bleeding rates were 5.6% and 5.0%, respectively. In multivariate analyses, only female sex (odds ratio [OR] 0.59, $p = 0.023$) and one center (OR 0.35, $p = 0.0002$) were risk factors for non-R0 resection, and the achievement of exclusive ESD was a strong predictor of R0 resection (OR 23.52, $p < 0.0001$). Piecemeal resection, non-exclusive ESD, non-en bloc ESD, and non-R0 were strongly associated with risk for local recurrence. The presence of a positive horizontal margin in cases of exclusive en bloc ESD was not associated with local recurrence.

Conclusion

Rectal ESD, when performed at expert centers in Europe, provides results equivalent to those of Japanese teams. The key prognostic factor to avoid local recurrence is performing exclusive en bloc ESD.

Introduction

Endoscopic submucosal dissection (ESD) was developed in Japan in the early 2000s to treat superficial gastric neoplasms, with equivalent oncological efficiency but less morbidity and cost compared to surgery [1–4]. Nowadays ESD is the treatment of choice for all superficial neoplasms of the gastrointestinal tract, with low risk for lymph node metastasis, in Japan [5]. It allows en bloc resection with perfect pathological analyses that predict the risk for lymph node involvement [6]. In the colorectum, compared to standard endoscopic mucosal resection (EMR; including en bloc or piecemeal resection), ESD is associated with a very low recurrence rate (1%), and can cure superficial cancer in addition to pre-neoplastic lesions [7–10]. However, it is technically challenging and associated with a higher cost, a higher risk for complications, and a long learning curve, particularly in Western countries where superficial gastric neoplasms are infrequent.

Large rectal lesions are a potential target for ESD in Europe to recruit a large number of cases during the learning curve [11]. Although ESD in this location remains technically more difficult than in the stomach or esophagus, performing this procedure under peritoneal reflection results in less consequences in case of perforation.

The results of the first European and French studies on this procedure did not yield similar results to those obtained by Japanese teams [12,13], which has resulted in a debate over whether EMR or ESD should be employed as the reference technique for large superficial colorectal lesions. Since these initial studies were published, several factors have improved the results of ESD in Europe, including better training on animal models, more regular training with experts, improvements in the devices used [14], the development of new ESD strategies [15–18], and an increase in recruitment of patients through the development of specialized ESD centers. We report here a large European multicenter investigation of rectal ESD for large superficial rectal neoplasms, which included six expert ESD centers in France.

Patients and methods

Data collection

This was a retrospective multicenter study of all rectal ESD cases performed at specialized ESD centers in France between June 2010 and December 2016. Such centers were defined as those with regular recruitment that each performed more than 150 ESD procedures over the previous 5 years, between January 1, 2013 and January 1, 2018.

The cases of expert teams with a local prospective database of ESD cases were included. All cases of lesions referred for a resection that included ESD were included. Retrospective analyses of the endoscopy report, histological analyses, hospital stay, and follow-up were performed to confirm that the

data were included in all local prospective databases. If follow-up colonoscopy data were missing, the patient or gastroenterologist involved was contacted to obtain the information. A total of 11 gastroenterologists performed the 462 rectal ESD procedures included in this study. All of them had benefited from previous animal training with a minimum of 40 dissections each and have performed at least 50 ESD.

Inclusion criteria

The inclusion criteria were as follows: age > 18 years, consent for the ESD procedure, lesions larger than 2 cm, rectal lesions between 0–15 cm without suspicion of deep submucosal invasion according to endoscopic and/or endoscopic ultrasound (EUS) analyses, and rectal lesions between 0–15 cm with suspicion of deep submucosal invasion according to endoscopic and EUS analyses with contraindication to a surgical procedure after validation by an oncological multidisciplinary team.

Pre-therapeutic evaluation

All rectal lesions were analyzed by endoscopy before the procedure to verify that endoscopic resection was indicated. White light endoscopy and virtual chromoendoscopy using narrow band imaging (NBI), were performed. The Olympus GIF-HQ180 and GIF-HQ-190 endoscopes were used before 2012 and after 2012, respectively. One center used FUJIFILM 700 with FICE and then Blue laser imaging (BLI). Validated criteria from the Paris, Lateral Spreading Tumor, KUDO, and SANO classifications [19–23] were used to identify lesions for which deep tumoral invasion was not suspected. In cases of uncertain deep infiltration, EUS was performed to verify the absence of lymph node metastasis and infiltration of the muscular layer. In cases of possible deep infiltration of the submucosa but with clear contraindications to surgery, ESD was proposed to the patients after validation by a multidisciplinary oncological meeting.

ESD procedure

All procedures were performed under general anesthesia with tracheal intubation. Gastrosopes or therapeutic pediatric colonoscopes were used for resections. A soft transparent hood (Olympus or FUJI) and Erbe VIO200D or 300D generators were used. Normal saline, glycerol mixture (NaCl 0,9% (85%), Glycerol (10%), Fructose (5%)), or Voluven® (Fresenius Kabi, France) dyed with indigo carmine were chosen as injection fluid according to the choice of the operators. An Endocut I current (interval 2-effect 2-duration 2) was used to perform mucosal incisions. Submucosal dissection was performed using swift coagulation (effect 3 or 4, power 30–80 W, according to the choice of the ESD knife or Endocut according to the choice of the endoscopist. Prophylactic and therapeutic vessel coagulation were performed with a dissection knife, coagulation forceps (Coaggrasper, Olympus, France, Soft

Coagulation effect 5–80 W), or hot forceps (Boston Scientific, France; Forced Coagulation, effect 3, 30 W) according to the type of vessel and the choice of the surgeon. At the end of the procedure, the resected scar was carefully inspected and visible vessels were prophylactically coagulated. In cases of perforation, endoscopic closure with clips was performed.

Definitions

We used the following clinical endpoint definitions of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines [6].

-**En bloc resection**: Resection in a single specimen, contrary to a piecemeal resection.

-**R0 resection**: En bloc resection with free histological margins deeply and laterally. The presence of a contact margin with adenoma, potentially bound in one artifact of coagulation was defined as R1.

- **Curative resection**: En bloc R0 resection without pejorative histological prognostic factors (submucosal invasion deeper than 1000 micrometers, tumor budding, lymphovascular invasion, or grade of differentiation ≥ 2).

- **Exclusive ESD**: Resection performed entirely with a dissection knife, contrary to a hybrid or piecemeal resection, in which a dissection knife and polypectomy snare were used.

-**Piecemeal resection**: Resection in more than one specimen.

-**Hybrid ESD**: Resection by snare after mucosal incision and submucosal dissection of the circumference of the lesion.

- **Perforation**: Visualization of the perirectal space or the peritoneal cavity after muscular defect.

- **Post-procedural bleeding**: occurrence of a delayed rectal bleeding requiring an endoscopic hemostatic procedure and/or a blood transfusion.

- **Size of the lesion**: macroscopic evaluation of the two diameter of the resected specimen (mm)

- **Area of the lesion**: with the ellipse formula: $\text{area (mm}^2\text{)} = (\text{small diameter (mm)}/2) \times (\text{large diameter (mm)}/2) \times \pi$.

Study outcomes

The principal outcome of this study was the rates of En Bloc, R0, and curative ESD resection. The secondary outcomes were the evaluation of adverse events and their management and the evaluation of the factors associated with non-R0 resection and nonexclusive ESD resection. We also assessed the effects of the learning curve of ESD before and after 40 procedures.

Statistical analyses

Univariate comparisons were performed using the Fisher's test for qualitative variables and the Wilcoxon rank test for quantitative variables. Multiple logistic regression analyses were performed, which included significant data or close to significant data from univariate analyses. A p-value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. All data were analyzed using the open-source software R version 3.0.2 (2013–09–25) and LATEX on an i386-w64-mingw32 platform. Quantitative data are expressed as the median and interquartile range (IQR) and qualitative data are expressed as numbers with percentages.

Ethics

This study was in accordance with Helsinki declaration and was approved by the Institutional Review Board and the Ethical Committee of Limoges University Hospital Center, and all patients provided informed consent before the procedure.

Results

Population and resected lesions (Table 1)

Between June 2010 and December 2016, a total of 462 patients underwent a rectal ESD procedure. The mean age of the patients was 67.4 ± 11.8 years and 50.4% were male. The resected lesions had a mean diameter of 53.9 ± 25.5 mm with a mean area of 2102.6 ± 2243.9 mm². Of the lesions, 120 (26.1%) were adenoma with low grade dysplasia, 152 (33.1%) were adenoma with high grade dysplasia, 112 (24.4%) were intra-mucosal adenocarcinoma, 28 (6.1%) were invasive adenocarcinomas with submucosal invasion less than 1000 μ m, 29 (6.3%) were invasive adenocarcinomas with submucosal invasion deeper than 1000 μ m, and 10 (2.2%) were T2 adenocarcinomas, and 1 (0.2%) was a T3 adenocarcinoma. 10 lesions (2.2%) were non-adenomatous lesions (squamous cell carcinoma, neuroendocrine tumor, or hamartoma).

ESD procedure

Of the 462 cases, exclusive ESD resection was performed in 433 (93.7%) patients. Among the 23 (5.0%) cases in which exclusive ESD was not performed, there were 16 (3.5%) piecemeal resections and 7 (1.5%) hybrid resections. Of all 462 procedures, 456 (98.7%) were performed endoscopically. Six (1.3%) procedures were interrupted due to failure and a surgical procedure was performed. The mean duration of the procedure was 115.8 ± 87.1 min with a mean dissection speed of 22.6 ± 16.5 mm²/min. A Dual Knife (Olympus, Tokyo, Japan) was used in 237 cases (51.3%), a Flushknife (Fujinon, Tokyo, Japan) in 116 cases (25.1%), a hybrid knife (Erbe Tubingen, Germany) in 74 cases (21.4%), and a Nestis water-jet (Nestis SAS, Lyon, France) in 27 cases (7.8%). The remaining eight cases were performed

using an IT knife nano (Olympus, Tokyo, Japan), a Sumius cutter (Sumius, Japan), a TT knife (Olympus, Tokyo, Japan), or a Hook knife (Olympus, Tokyo, Japan). The injection fluid used was a glycerol mixture in 242 cases (52.4%), Voluven in 118 cases (25.6%), hyaluronic acid 0.5% in 45 cases (9.7%), and normal saline in 20 cases (4.3%). Data on the liquid injected were missing for 37 (8.0%) procedures.

Primary outcome (Table 2)

The rates of en bloc resection, R0 resection, and curative resection were 94.1% (435/462), 73.1% (338/462), and 67.9% (314/462), respectively. Among R1 patients, 11 lesions had positive deep margins but negative lateral margins, 5 had invasion of the horizontal and deep margins, and 81 had free deep margins but non-free lateral margins. Among the non-curative resections, 6 procedures were unsuccessful, 118 were non-R0, and 24 were en bloc R0 resections but non-curative, including 20 lesions with submucosal invasion > 1000 µm, 5 with lympho-vascular invasion, 3 with poor differentiation, and 3 with budding.

A total of 10.3% (48/462) patients had a procedural adverse event but mortality was null; 5.6% (26/462) of the procedures were complicated by perforation. One of these perforations was linked to a tumor with deep invasion, which had initially been poorly evaluated; it was surgically resected during the same anaesthesia. All other cases of perforation were treated endoscopically by clipping and medical treatments using analgesics and antibiotics. No secondary surgeries were necessary for the management of perforations. Post-procedural bleeding occurred in 5.0% (23/462) of the procedures, and all cases were treated endoscopically.

When comparing the uncomplicated and complicated groups (table 3), there were significant differences in procedure duration (170 vs. 88 min; $p < 0.001$), lesion size (1900 vs. 1300 mm²; $p = 0.015$), rate of En bloc resection (95.4% vs. 83.3%; $p = 0.003$), rate of exclusive ESD (94.9% vs. 83.3%; $p = 0.005$), and length of hospital stay (4 vs. 2 days; $p = 0.0001$) (Table 3).

Follow-up data and secondary surgery

During the follow-up period, seven (1.5%) patients had a local recurrence, including three who underwent a piecemeal resection, two who had positive lateral margins, and two despite initial en bloc R0 resection.

Piecemeal resections, nonexclusive ESD, non-monobloc ESD, and non-free lateral margins were strongly associated with risk for local recurrence (Table 4). However, the presence of a positive horizontal margin in the case of an exclusive en bloc ESD was not associated with risk for local recurrence. No multivariate analyses could be performed because of the small number of recurrences ($n = 7$). All cases of local recurrence were treated endoscopically.

Surgery was performed in 34 (7.3%) patients. Of these, 27 (79.4%) had risk factors for lymph node metastasis, 6 (17.6%) experienced procedural failure, and 1 (2.9%) had ulcerative colitis with extensive dysplasia at follow-up. No surgery was performed secondary to complications. Lymph node invasion was found in 20.5% (7/34) of patients.

Secondary outcomes

Factors associated with non-R0 resection

A longer procedure duration (150 min vs. 76 min, $p < 0.0001$), slower speed (13 vs. 19 mm²/min, $p = 0.0004$), higher post-procedural bleeding rate (8.8% vs. 3.55%, $p = 0.028$), and non-exclusive ESD resection (83.05% vs. 99.1%, $p < 0.0001$) were associated with non-R0 resection (Figure 1). R0 resection was associated with a shorter hospitalization stay (3 days vs. 2 days, $p = 0.019$). The local recurrence rate was significantly higher in the non-R0 group (4.03% vs. 0.59%, $p = 0.017$)

In univariate analyses, female sex, having the ESD procedure performed at center 1, and the presence of complication(s) or post-procedural bleeding were significant risk factors for non-R0 resection, while exclusive ESD was a strong predictor for R0 resection. In multivariate analyses, only sex and having the ESD procedure performed at center 1 remained risk factors for non-R0 resection, while exclusive ESD remained a strong predictor for R0 resection

Factors associated with non-exclusive ESD resection (Fig. 2)

Of all endoscopic procedures, 433 were exclusive ESD, while 23 were piecemeal or hybrid resections. The exclusive ESD group had more extensive lesions (1400 mm² vs. 940 mm²; $p = 0.016$), a higher resection speed (18 mm²/min vs. 4.4 mm²/min; $p = 0.008$), a better en bloc resection rate (99.3% vs. 17.2%, $p < 0.0001$), a higher R0 resection rate (77.3% vs. 13.04%, $p < 0.0001$), a higher curative resection rate (71.8% vs. 13.04%, $p < 0.0001$), and a lower local recurrence rate (0.9% vs. 13%, $p = 0.004$), regardless of the status of the horizontal margin.

Assessment of the effects of the ESD learning curve (Fig. 3)

The results of the first 40 ESD procedures from the six centers were compared to measure the impact of experience on ESD success. After performing the first 40 ESD procedures, the procedure time was shorter (70 min vs. 120 min, $p < 0.0001$), the procedure was completed more quickly (21 mm²/min vs. 14 mm²/min, $p < 0.0001$), and the post-procedural bleeding rate was lower (2.89% vs. 7.27%, $p < 0.034$). The learning curve defined by performing at least 40 cases was not associated with a decreased of perforations (6.82% vs. 4.55%, $p = 0.32$), with an improvement of R0 resections (70.45% vs. 76.15%, $p = 0.17$) and of curative resections (65.45% vs. 71.13%, $p = 0.19$).

Discussion

Our study is one of the largest series of rectal ESD performed in Western countries. The rates of en bloc resection (95.4%), R0 resection (73.1%), and local recurrence (1.5%) were similar to those published by Japanese teams and better than those presented in the first European series investigating ESD, which reported en bloc resection rates of 64–66.7% and R0 resection rates of 53–61.1% [12,13]. To date, the largest study on rectal ESD is a German study that included 302 lesions resected by two physicians [24]. The rates of en bloc resection, R0 resection, and recurrence were 80.5%, 67.2% and 4.8%, respectively.

The ability to train using animal models, the evolution of ESD devices, and the development of ESD strategies [15,17,25] and fewer expert centers with higher levels of recruitment all underlie these improvements.

Moreover, improvements in R0 resection results was associated with the decrease of complication rates. Indeed, in the first French series that investigated rectal ESD, the perforation rate was 18% and the post-procedural bleeding rate was 13%, with two patients requiring surgical hemostasis [13]. In our study, the presence of complications was related to a longer procedure time, a larger lesion size, and a longer hospital stay. These factors have also been shown in Japanese studies [16].

Our study demonstrated the importance of En bloc resection in exclusive ESD to prevent neoplasm recurrence. A mixed technique with piecemeal or hybrid ESD was associated with a recurrence rate close to that of a large series that investigated piecemeal EMR [8-9] and does not justify the investment in time, money, and higher risk for complications associated with this procedure. It has also been reported that rectal ESD associated with piecemeal resection give similar recurrence rate than piecemeal EMR [27,28]. Nonexclusive ESD procedures were associated with smaller lesions, a higher rate of complications, and a lower resection rate. It is probable that the lesions for which exclusive ESD was not performed were more technically difficult lesions associated with conditions such as fibrosis, large macronodules, and folds [29,30]. However, these data could not be analyzed retrospectively. On the other hand, individual analyses of the 23 failure cases (Table 6) demonstrated that 20 of these (87%) were high risk difficulty lesions due to post-surgery recurrence, post-EMR recurrence, large macronodules, ulcerative colitis, and deep adenocarcinoma invasion.

The presence of a positive dysplastic horizontal margin had no impact on recurrence for en bloc exclusive ESD resections as it was recently suggested by a recent Japanese study [31]. The majority of positive horizontal margins was due to contact with coagulation artifacts due to retraction of the specimen after resection. Endoscopic margin are probably clear enough thanks to latest generation of high definition endoscopes to ensure endoscopic lateral margins accurately. Our study also confirms the

results of previous Japanese studies [32] on technique-dependent operator success, because one of our expert centers had poorer R0 resection results.

A strength of our study is its multicenter design, including six centers and 11 physicians. To date, Western studies have included only single centers with one physician who received individual training from Japanese endoscopists. In our study, only 3 of the 11 physicians received training from Japanese experts, while the others were trained using animal models or in training course in Europe.

Moreover, the mean size of the lesions included in this study (54 mm × 39 mm) was much higher than those included in previous colorectal ESD series, with 51.5% of the lesions that were larger than 5 cm of large diameter contrary to only 18% in the publication of Saito et al from the National Cancer Center Hospital in Tokyo [32]. Indeed, R0 resection and complication rates are directly associated with lesion size. In univariate analyses, lesion size was a risk factor for the occurrence of complications.

Our results concerning the learning curve of ESD are also noteworthy. At centers that follow the European Society of Gastrointestinal Endoscopy training position statement, the learning curve did not influence oncological results but reduced the rate of complications and increased the speed of the procedure. Decreasing procedure duration by increasing procedure speed is an important aspect of the development of the ESD technique.

Our results confirm that rectal ESD can be performed at expert European centers with the same efficiency as those performed by Japanese teams, providing further data on the best therapeutic strategy for large superficial rectal lesions. However, two therapeutic strategies for large rectal lesions can be considered alternatives to ESD. The first is transanal endoscopic microsurgery (TEM). Several retrospective studies have compared ESD with TEM [33–35], taking into account lesion type, patient origin, and number of patients, and all have found no oncological differences but a longer hospitalization duration and higher cost associated with TEM compared to ESD. While no short-term differences in complications were found in these studies, recently published studies have reported significant rates of anal incontinence (20–30%) for up to 8 years after TEM [36,37]. This complication was shown to significantly alter quality of life in one study, but has never been reported in a large series investigating rectal ESD. Moreover, a recent randomized study from The Netherlands compared TEM and piecemeal EMR for large benign rectal lesions [38]. No difference was observed in terms of local recurrence at 6 months (15% vs. 11%). Such high rates of local recurrence have never been observed in an ESD series, even at nonexpert centers. The lower quality of view obtained with TEM scopes and the absence of virtual chromo-endoscopy likely explain the difficulties to determinate the lateral margins of the lesions during surgery. The second alternative technique is piecemeal EMR. In large retrospective and observational studies, EMR was associated with a shorter procedural time and a lower number of

perforations but a higher recurrence rate [8,9,39,40]. The recurrence rates published in previous studies have ranged from 12% to 20%, with >90% of cases of recurrence being treatable with endoscopy. No well-designed prospective randomized study has directly compared piecemeal EMR and ESD, particularly in the rectum. A recent study that used a modeling approach based on the results of the ACE cohort from Australia found that a selective strategy based on endoscopic aspects of lesions and their risk of degenerating would be best from a medico-economical standpoint for choosing a therapeutic strategy, reserving ESD for lesions at risk for submucosal cancer [41]. However, the recurrence rate of 12% in the piecemeal group reported in that study was related to small lesion sizes (25 mm), which are usually not the target lesions for ESD. Indeed, the same authors reported a score system assessing the difficulty of the technique and the results of pEMR in such lesions. They showed that in SMSA 4 (Size, Morphology, Site, Access score) lesions (the most difficult cases) the recurrence rate was 23,5%, the perforation rate was 2,2%, the technical Failure was 7,1%, and the surgical rate at 2 weeks was 11,3% which are far from our results. In our study 70% of lesions were SMSA 4 and we did not find any difference in outcomes between SMSA 4 and SMSA 2 and 3 lesions. Finally, the idea of using a selective strategy is based on endoscopic prediction of the risk for submucosal cancer invasion. This risk is currently poorly evaluated by Western endoscopists [42](34,9% in the paper of the Bahin and al) [41]. Recently, in a randomized study in The Netherlands that compared piecemeal EMR and TEM [38], 15% of patients were wrongly diagnosed with benign lesions, placing doubt on the potential success of using selective strategies in routine practice. Finally, the piecemeal therapeutic approach requires multiple surveillance colonoscopies, with a potential risk of follow-up loss and increase costs. This risk of poorly followed recurrence has already been evaluated as responsible for approximately 10% of interval cancers [43]. Three prospective randomized studies are underway comparing ESD with piece-meal EMR for large rectal superficial lesions in Western countries. Results of our study could be useful to compare EMR and ESD.

In conclusion, rectal ESDs performed at expert centers in Europe can achieve results similar to those of Japanese teams, with rates of en-bloc resection, R0 resection, and local recurrence of 95.4%, 74.1%, and 1.5%, respectively, and no complication-related operations. ESD should be considered in cases in which en bloc resection is necessary, especially in cases of superficial carcinoma of the rectum to assess the quality of the endoscopic resection according to the criteria of the Japanese society of colo rectal surgery [5]. In cases of benign tumors, the key prognostic factor to avoid local recurrence is performing exclusive en bloc ESD. Given the low recurrence rate, the good safety and the low sensitivity of superficial cancer prediction the preferred treatment for this type of lesion should be ESD in expert centers in particular for lesions larger than 4 cm.

REFERENCES :

- ¹ Inoue H, Endo M, Takeshita K, Kawano T, Goseki N, Takiguchi T, Yoshino K. Endoscopic resection of early-stage esophageal cancer. *Surg Endosc* 1991; 5: 59–62
- ² Takechi K, Mihara M, Saito Y, Endo J, Maekawa H, Usui T, Moriwaki H, Muto Y. A modified technique for endoscopic mucosal resection of small early gastric carcinomas. *Endoscopy* 1992; 24: 215–217
- ³ Muto M, Miyamoto S, Hosokawa A, Doi T, Ohtsu A, Yoshida S, Endo Y, Hosokawa K, Saito D, Shim C-S, Gossner L. Endoscopic mucosal resection in the stomach using the insulated-tip needle-knife. *Endoscopy* 2005; 37: 178–182
- ⁴ Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, Yoshihara M, Chayama K. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 877–883
- ⁵ Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo S, Tsuruta O, Sugihara K, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc* 2015; 27: 417–434
- ⁶ Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau J-M, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854
- ⁷ Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, Lorenzetti R, Marmo R. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012; 44: 137–150
- ⁸ Wang J, Zhang X-H, Ge J, Yang C-M, Liu J-Y, Zhao S-L. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8282–8287
- ⁹ Belderbos TDG, Leenders M, Moons LMG, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014; 46: 388–402
- ¹⁰ Knabe M, Pohl J, Gerges C, Ell C, Neuhaus H, Schumacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 183–189
- ¹¹ Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, Haringsma J. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010; 42: 853–858

- 12 Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, Koch S, Houcke P, Cellier C, Heresbach D, Lepilliez V, Napoleon B, Bauret P, Coron E, Le Rhun M, Bichard P, Vaillant E, Calazel A, Bensoussan E, Bellon S, Mangialavori L, Robin F, Prat F. Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011; 43: 664–670
- 13 Rahmi G, Hotayt B, Chaussade S, Lepilliez V, Giovannini M, Coumaros D, Charachon A, Cholet F, Laquière A, Samaha E, Prat F, Ponchon T, Bories E, Robaszkiewicz M, Boustière C, Cellier C. Endoscopic submucosal dissection for superficial rectal tumors: prospective evaluation in France. *Endoscopy* 2014; 46: 670–676
- 14 Pioche M, Lépilliez V, Ciocîrlan M, Rivory J, Miaglia C, Hervieu V, Poncet G, Valette P-J, Saurin J-C, Ponchon T. Endoscopic submucosal dissection with the Nestis® jet injector system with a bifunctional catheter: first prospective clinical trial (NCT: 2012-A00272-41). *Surg Endosc* 2016; 30: 5140–5146
- 15 Sakamoto H, Hayashi Y, Miura Y, Shinozaki S, Takahashi H, Fukuda H, Okada M, Ino Y, Takezawa T, Sunada K, Lefor AK, Yamamoto H. Pocket-creation method facilitates endoscopic submucosal dissection of colorectal laterally spreading tumors, non-granular type. *Endosc Int Open* 2017; 5: E123–E129
- 16 Pioche M, Rivory J, Lépilliez V, Saurin J-C, Ponchon T, Jacques J. Tunnel-and-bridge strategy for rectal endoscopic submucosal dissection: tips to allow strong countertraction without clip and line. *Endoscopy* 2017; 49: E123–E124
- 17 Jacques J, Charissoux A, Legros R, Tailleur A, Rivory J, Albouis J, Pioche M. Double-clip counter-traction using a rubber band is a useful and adaptive tool for colonic endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2018; 50: 179–181
- 18 Yamasaki Y, Takeuchi Y, Uedo N, Kato M, Hamada K, Tonai Y, Matsuura N, Kanesaka T, Akasaka T, Hanaoka N, Higashino K, Ishihara R, Iishi H. Feasibility of Simple Traction Technique for Rectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2127–2131
- 19 Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367–373
- 20 SANO Y. New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: AB125
- 21 The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43
- 22 Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5149–5157
- 23 Lambert R, Tanaka S. Laterally spreading tumors in the colon and rectum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1123–1134
- 24 Probst A, Ebigbo A, Märkl B, Schaller T, Anthuber M, Fleischmann C, Messmann H. Endoscopic submucosal dissection for early rectal neoplasia: experience from a European center. *Endoscopy* 2017; 49: 222–232

- ²⁵ Lupu A, Jacques J, Rivory J, Rostain F, Pontette F, Ponchon T, Pioche M. Endoscopic submucosal dissection with triangulated traction with clip and rubber band: the „wallet“ strategy. *Endoscopy* 2018;
- ²⁶ Yamamoto K, Shimoda R, Ogata S, Hara M, Ito Y, Tominaga N, Nakayama A, Sakata Y, Tsuruoka N, Iwakiri R, Fujimoto K. Perforation and Postoperative Bleeding Associated with Endoscopic Submucosal Dissection in Colorectal Tumors: An Analysis of 398 Lesions Treated in Saga, Japan. *Intern Med Tokyo Jpn* 2018;
- ²⁷ Chen T, Qin W-Z, Yao L-Q, Zhong Y-S, Zhang Y-Q, Chen W-F, Hu J-W, Ooi M, Chen L-L, Hou Y-Y, Xu M-D, Zhou P-H. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for high-grade dysplasia and early-stage carcinoma in the colorectum. *Cancer Commun Lond Engl* 2018; 38: 3
- ²⁸ Oka S, Tanaka S, Saito Y, Iishi H, Kudo S, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisabe T, Tsuruta O, Sano Y, Yamano H, Shimizu S, Yahagi N, Watanabe T, Nakamura H, Fujii T, Ishikawa H, Sugihara K, Colorectal Endoscopic Resection Standardization Implementation Working Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Tokyo, Japan. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 697–707
- ²⁹ Suzuki N, Toyonaga T, East JE. Endoscopic submucosal dissection of colitis-related dysplasia. *Endoscopy* 2017; 49: 1237–1242
- ³⁰ Hori K, Uraoka T, Harada K, Higashi R, Kawahara Y, Okada H, Ramberan H, Yahagi N, Yamamoto K. Predictive factors for technically difficult endoscopic submucosal dissection in the colorectum. *Endoscopy* 2014; 46: 862–870
- ³¹ Lee S, Kim J, Soh JS, Bae J, Hwang SW, Park SH, Ye BD, Byeon J-S, Myung S-J, Yang S-K, Yang D-H. Recurrence rate of lateral margin-positive cases after en bloc endoscopic submucosal dissection of colorectal neoplasia. 2018; 1–9
- ³² Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, Hotta K, Sakamoto N, Ikematsu H, Fukuzawa M, Kobayashi N, Nasu J, Michida T, Yoshida S, Ikehara H, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito D. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1217–1225
- ³³ Jung Y, Lee J, Cho JY, Kim YD, Park CG, Kim MW, Kim KJ, Kim SW. Comparison of efficacy and safety between endoscopic submucosal dissection and transanal endoscopic microsurgery for the treatment of rectal tumor. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc* 2018; 24: 115–121
- ³⁴ Hitzler MH, Heintz A. [Single Centre Study: Results of Transanal Endoscopic Microsurgery of Rectal Tumors since 2003 vs. Results of Endoscopic Submucosal Dissection Reported in the Literature]. *Zentralbl Chir* 2015; 140: 645–650
- ³⁵ Park SU, Min YW, Shin JU, Choi JH, Kim Y-H, Kim JJ, Cho YB, Kim HC, Yun SH, Lee WY, Chun H-K, Chang DK. Endoscopic submucosal dissection or transanal endoscopic microsurgery for nonpolypoid rectal high grade dysplasia and submucosa-invading rectal cancer. *Endoscopy* 2012; 44: 1031–1036

- ³⁶ Restivo A, Zorcolo L, D'Alia G, Cocco F, Cossu A, Scintu F, Casula G. Risk of complications and long-term functional alterations after local excision of rectal tumors with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 257–266
- ³⁷ Jakubauskas M, Jotautas V, Poskus E, Mikalauskas S, Valeikaite-Tauginiene G, Strupas K, Poskus T. Fecal incontinence after transanal endoscopic microsurgery. 2018; 1–6
- ³⁸ Barendse RM, Musters GD, de Graaf EJR, van den Broek FJC, Consten ECJ, Doornebosch PG, Hardwick JC, de Hingh IHJT, Hoff C, Jansen JM, van Milligen de Wit AWM, van der Schelling GP, Schoon EJ, Schwartz MP, Weusten BLAM, Dijkgraaf MG, Fockens P, Bemelman WA, Dekker E, TREND Study group. Randomised controlled trial of transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas (TREND Study). *Gut* 2018; 67: 837–846
- ³⁹ Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, Nakajima T, Ikehara H, Fu K-I, Itoi T, Fujii T. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc* 2010; 24: 343–352
- ⁴⁰ De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, Bhandari P, Boeri F, Conio M. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 138–155
- ⁴¹ Bahin FF, Heitman SJ, Rasouli KN, Mahajan H, McLeod D, Lee EYT, Williams SJ, Bourke MJ. Wide-field endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for laterally spreading colorectal lesions: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2017;
- ⁴² Jacques J, Chaussade S, Ponchon T, Coron E, Lepilliez V, Dahan M, Albouys J, Sautereau D, Leblanc S, Rahmi G, Legros R, Pioche M. Endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection for large colorectal laterally spreading lesions? Scientific and economic data are still lacking. *Gut* 2018;
- ⁴³ le Clercq CMC, Bouwens MWE, Rondagh EJA, Bakker CM, Keulen ETP, de Ridder RJ, Winkens B, Masclee AAM, Sanduleanu S. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014; 63: 957–963

The English in this document has been checked by at least two professional editors, both native speakers of English. For a certificate, please see:

<http://www.textcheck.com/certificate/BM3Yg0>

Table 1. Patient and lesion characteristics

Patient characteristics	
Sex male:female, n (%)	233 (50.44%):173 (49.56%)
Age, years	67.4 ± 11.8
ESD procedure	
Duration (min)	115.8 ± 87.1
Speed (mm ² /min)	22.6 ± 16.5
Knife	
Dual knife	237 (51.52%)
Flush knife	116 (25.22%)
HybridKnife	74 (16.09%)
Other	35 (7.5%)
Lesion characteristics	
Mean Diameter (mm)	53.9 ± 25.5
Mean Surface area (mm ²)	2102.5 ± 2243.9
Histology, n (%)	
LGD	120 (26.14%)
HGD	152 (33.12%)
ADK im	112 (24.4%%)
pT1 sm < 1000um	28 (6.1%)
pT1 sm > 1000um	29 (6.32%)
≥ pT2	11 (2.4%)
Other	10 (2.17%)

LGD: low grade dysplasia, HGD : High grade dysplasia, ADK im : intra mucosal adenocarcinoma, sm < 1000 um: submucosal invasion less than 1000 micrometers.

Table 2. Primary outcomes

Type of resection	
Exclusive ESD	433/462 (93.7%)
Piecemeal	16/462 (3.5%)
Hybrid	7/462 (1.5%)
Failure	6/462 (1.3%)
En bloc	435/456 (95.4%)
Margins	
R0	338/462 (73.1%)
Rx (piecemeal)	21/456 (46%)
En bloc R1	97/456 (21.3%)
Horizontal margin positive	81/97 (83.5%)
LGD	73/97
HGD	8/97
Cancer	0/97
Deep margin positive	11/97 (11.3%)
LGD	0/11
HGD	0/11
Cancer	11/11
Horizontal and deep margins positive	5/97 (5.2%)
Curative resection	
Curative	314/462 (67.9%)
Noncurative	142/456 (31.1%)
Non-R0	118/142 (83.1%)
Noncurative R0	24/142 (17%)
Sm > 1000	20/24
Lymphovascular embolism	5/24
Budding	3/24
Low differentiation	3/24

LGD: low grade dysplasia, HGD : High grade dysplasia

Table 3. Comparison of patients with and without complications

	Complications (n = 48)	No complications (n = 414)	P-value
Duration (min)	170 [90–70]	88 [50–150]	< 0.0001
Surface area (mm²)	1900 [1200–2700]	1300 [730–2600]	0.015
Exclusive ESD	83.3%	94.9%	0.005
En bloc	83.3%	95.4%	0.003
R0	64.5%	74.1%	0.16
Length of hospital stay (days)	4 [3–5]	2 [2–3]	< 0.0001

ESD, endoscopic submucosal resection.

The quantitative values are expressed by the median and interquartile range.

Table 4. Risk factors for local recurrence determined by univariate analyses

	Recurrence (n = 7)	No recurrence (n = 421)	OR	P-value
En bloc	57.1%	96.4%	0.05 [0.0078; 0.37]	0.002
Exclusive ESD	57.1%	96.0%	0.05 [0.0089; 0.42]	0.002
Free lateral margins	28,6%	76,7%	0,12 [0.01;0.76]	0.01
Exclusive ESD R1 lateral margin	28,6%	19.7%	1.6 [0.15; 10.15]	0.63
Female sex	85.7%	49.9%	6 [0.71; 278.2]	0.12
Median Diameter (mm)	50	55		0.74
Median Surface (mm²)	1400	1200		0.68

ESD, endoscopic submucosal resection.

The quantitative values are expressed by the median and interquartile range.

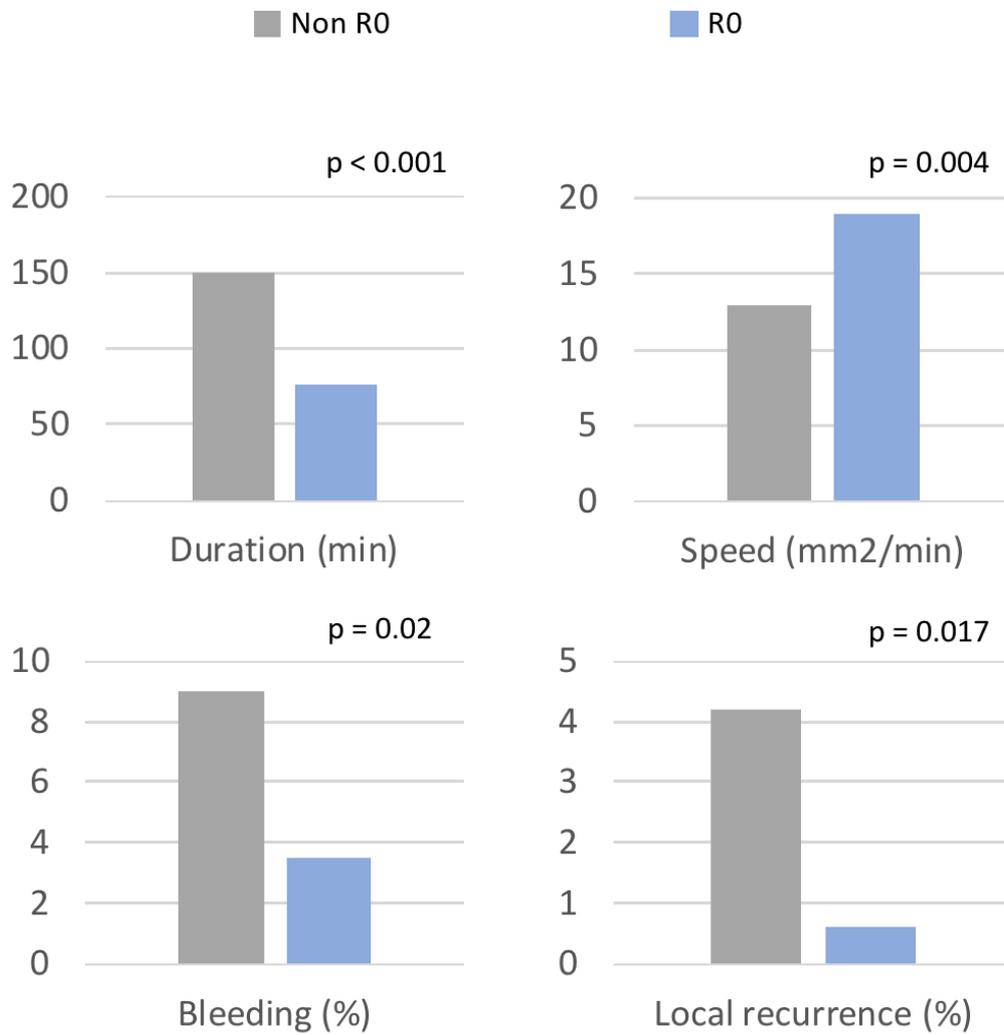


Figure 1. Comparison of the R0 and non-R0 groups.

The quantitative values are expressed by the median.

Table 5. Risk factors for R0 resection

	Univariate analyses		Multivariate analyses	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Complications	0.52 (0.27–0.99)	0.0046	1.90 (0.55–6.59)	0.314
Post-procedural bleeding	0.37 (0.16–0.87)	0.022	0.25 (0.05–1.17)	0.0789
Exclusive ESD	24.7 (7.25–84.4)	< 0.0001	23.52 (6.56–84.27)	< 0.0001
En bloc resection	64214 (0–153 x10 ⁸)	0.70		
Female sex	0.60 (0.40–0.92)	0.018	0.59 (0.37–0.93)	0.023
Center 1	0.33 (0.20–0.55)	< 0.0001	0.35 (0.20–0.62)	0.0002

OR, odds ratio; CI, confidence interval; ESD, endoscopic submucosal dissection.

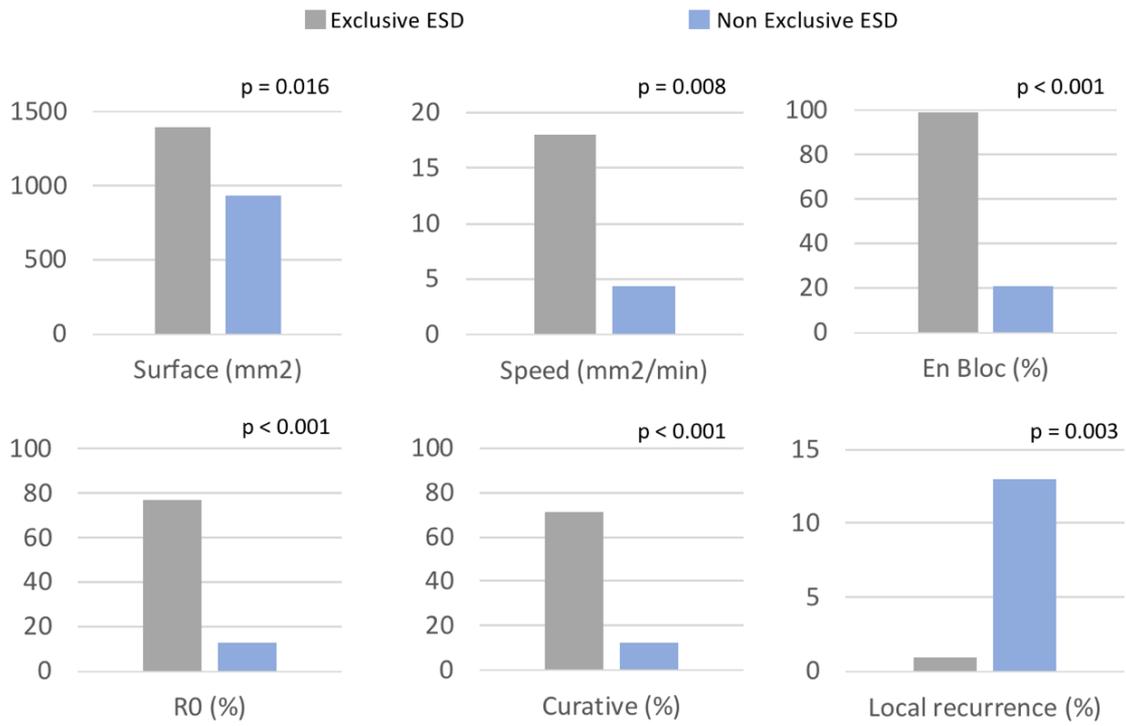


Figure 2. Factors associated with nonexclusive ESD
The quantitative values are expressed by the median.

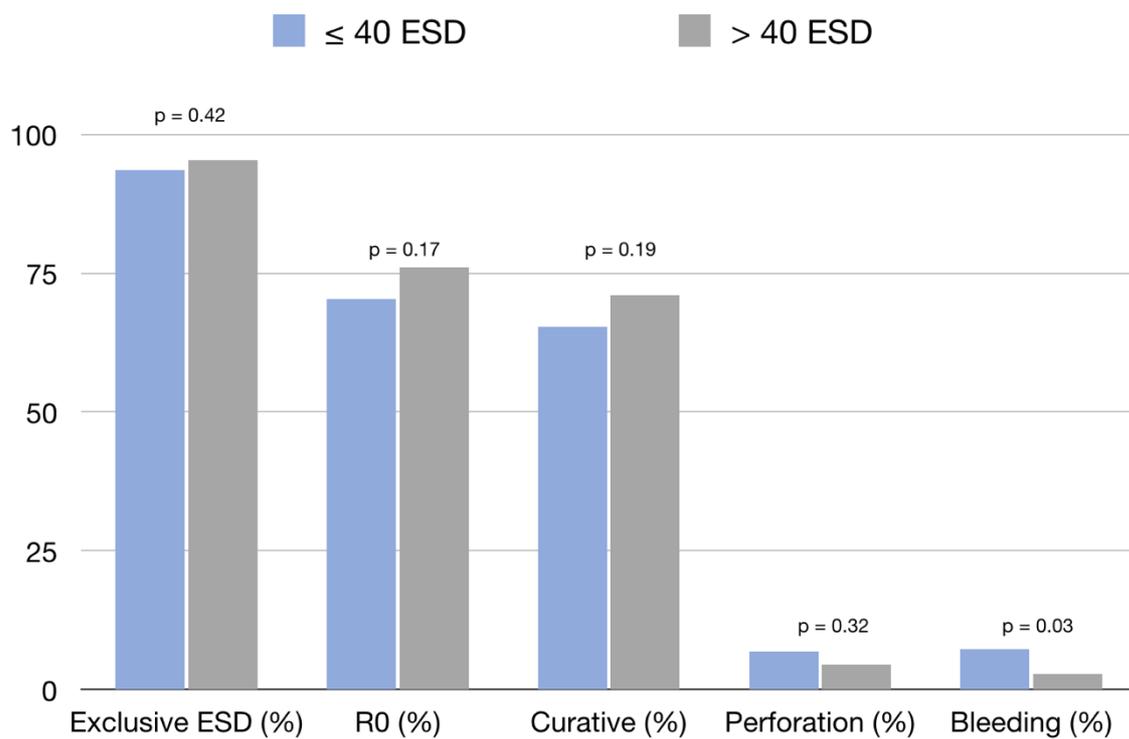


Figure 3. Effect of the learning curve on main outcomes

Table 6. Individual analyses of nonexclusive ESD cases

	Procedure	Context
Patient 1	Hybrid	Post-EMR recurrence
Patient 2	Piecemeal	Post-surgery recurrence
Patient 3	Piecemeal	Post-surgery recurrence
Patient 4	Piecemeal	Per procedure perforation with pneumoperitoneum
Patient 5	Piecemeal	Deep invasion (T3)
Patient 6	Piecemeal	Post-surgery recurrence
Patient 7	Piecemeal	Post-surgery recurrence
Patient 8	Piecemeal	Post-surgery recurrence
Patient 9	Piecemeal	Post-EMR recurrence
Patient 10	Piecemeal	Macronodule with muscle retracting sign
Patient 11	Hybrid	Ulcerative colitis
Patient 12	Hybrid	Ulcerative colitis
Patient 13	Piecemeal	Macronodule with muscle retracting sign
Patient 14	Hybrid	Macronodule with muscle retracting sign
Patient 15	Piecemeal	Macronodule with muscle retracting sign
Patient 16	Hybrid	Ulcerative colitis and post-EMR recurrence
Patient 17	Hybrid	Invasion of the anal verge
Patient 18	Hybrid	No particular context
Patient 19	Piecemeal	No particular context
Patient 20	Piecemeal	1 st procedure of a center
Patient 21	Piecemeal	1 st procedure of a center
Patient 22	Piecemeal	Deep invasion (T3)
Patient 23	Piecemeal	No particular context

EMR, endoscopic mucosal resection.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Rectal endoscopic submucosal dissection in France: A large retrospective multicenter study of specialized centers

Introduction: Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the treatment of choice for all superficial neoplasms of the gastrointestinal tract, with a low risk for lymph node metastasis, in Japan. However, no major study has investigated ESD in Europe.

Methods: This was a retrospective multicenter study of all rectal ESDs performed at expert centers in France between June 2010 and December 2016. Such centers were defined as those with regular recruitment that performed ≥ 150 ESD procedures over the previous 5 years.

Results: A total of 462 rectal ESD procedures were performed by 11 gastroenterologists at six centers. The En bloc, R0, and curative resection rates were 95.4%, 73.1%, and 67.9%, respectively. The local recurrence rate was 1.5%, while the perforation and post-procedural bleeding rates were 5.6% and 5.0%, respectively. In multivariate analyses, only female sex (odds ratio [OR] 0.59, $p = 0.023$) and one center (OR 0.35, $p = 0.0002$) were risk factors for non-R0 resection, and the achievement of exclusive ESD was a strong predictor of R0 resection (OR 23.52, $p < 0.0001$). Piecemeal resection, non-exclusive ESD, non-en bloc ESD, and non-R0 were strongly associated with risk for local recurrence. The presence of a positive horizontal margin in cases of exclusive En bloc ESD was not associated with local recurrence. After 40 ESD procedures, the procedure time was shorter (70 min vs. 120 min, $p < 0.0001$) and the post procedural bleeding was lower (2.89% vs 7.27%, $p < 0.034$)

Conclusion: Rectal ESD, when performed at expert centers in Europe, provides results equivalent to those of Japanese teams. The key prognostic factor to avoid local recurrence is performing exclusive en bloc ESD.

Keywords Endoscopic resection, Rectal ESD, Colorectal cancer, LST

Résultats de la dissection sous muqueuse rectale en France : Étude multicentrique rétrospective en centres experts

Introduction : La dissection sous muqueuse (ESD), traitement de référence pour les cancers superficiels au Japon manque d'évaluation de grande ampleur en Europe.

Matériel et Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective de l'ensemble des cas d'ESD réalisés entre Juin 2010 et Décembre 2016. Chacun des centres avait un recrutement et une expérience importante de la procédure avec plus de 150 dissections sous muqueuse réalisées sur les 5 dernières années.

Résultats : 462 ESD rectales ont été réalisé par 11 opérateurs dans 6 centres experts français sur la période d'étude. Les taux de résection monobloc, R0 et curative étaient respectivement de 95.4%, 73.1% et 67.9%. Les taux de perforation et d'hémorragie post procédure étaient de 5.6% et 5.0% alors qu'une récurrence locale est a été retrouvé dans 1.5% des cas lors du suivi. En analyse multivariée, le sexe féminin (OR 0.59, $p = 0.023$), et un des centres (OR 0.35, $p = 0.0002$) étaient des facteurs de risque de résection R1 alors qu'une procédure réalisée exclusivement en dissection sous muqueuse était un facteur prédictif important de résection R0 (OR 23.52, $p < 0.0001$). Les résections piecemeal ou non exclusivement réalisées en dissection sous muqueuse étaient fortement associées à une récurrence locale, alors que la présence d'une marge horizontale positive en cas de dissection exclusive monobloc n'était pas associée à un risque plus important de récurrence locale.

Conclusion : L'ESD rectale en centres experts français a des résultats équivalents aux équipes japonaises. La réalisation d'une procédure monobloc exclusivement en dissection sous muqueuse est un facteur clé pour diminuer la récurrence locale.

Mots clés: Dissection sous muqueuse, résection endoscopique, cancer colorectal, LST

