

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le **6 octobre 2023**

Par Charlotte GABRIEL

LA CLASSIFICATION JNET SUFFIT-ELLE POUR ÉVALUER LE RISQUE DE CANCER SOUS-MUQUEUX DES LÉSIONS COLORECTALES SUPERFICIELLES DE GRANDE TAILLE : ANALYSE D'UNE COHORTE PROSPECTIVE DE 972 LÉSIONS

Thèse dirigée par le Professeur Jérémie JACQUES

Examineurs :

M. **Jérémie JACQUES**, PU-PH, CHU de Limoges

Mme. **Mathilde DUCHESNE**, PU-PH, CHU de Limoges

Mme. **Sophie GEYL**, MCU-PH, CHU de Limoges

M. **Romain LEGROS**, PH, CHU de Limoges

Mme. **Auréliе CHARISSOUX**, PH, CHU de Limoges

Mme. **Anne GUYOT**, PH, CHU de Limoges

M. **Jérémie ALBOUYS**, CCA, CHU de Limoges

Président

Juge

Juge

Invité

Invité

Invité

Invité



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le **6 octobre 2023**

Par Charlotte GABRIEL

LA CLASSIFICATION JNET SUFFIT-ELLE POUR ÉVALUER LE RISQUE DE CANCER SOUS-MUQUEUX DES LÉSIONS COLORECTALES SUPERFICIELLES DE GRANDE TAILLE : ANALYSE D'UNE COHORTE PROSPECTIVE DE 972 LÉSIONS

Thèse dirigée par le Professeur Jérémie JACQUES

Examineurs :

M. **Jérémie JACQUES**, PU-PH, CHU de Limoges

Mme. **Mathilde DUCHESNE**, PU-PH, CHU de Limoges

Mme. **Sophie GEYL**, MCU-PH, CHU de Limoges

M. **Romain LEGROS**, PH, CHU de Limoges

Mme. **Auréliе CHARISSOUX**, PH, CHU de Limoges

Mme. **Anne GUYOT**, PH, CHU de Limoges

M. **Jérémie ALBOUYS**, CCA, CHU de Limoges

Président

Juge

Juge

Invité

Invité

Invité

Invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
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
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
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
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

KARAM Henri-Hani MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

COUVE-DEACON Elodie BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

ESCLAIRE Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

PASCAL Virginie IMMUNOLOGIE

RIZZO David HEMATOLOGIE

SALLE Henri NEUROCHIRURGIE

SALLE Laurence ENDOCRINOLOGIE

TERRO Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

YERA Hélène PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (mission temporaire)

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie ANGLAIS

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale SCIENCES INFIRMIERES

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIELA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
HAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

Remerciements

Au Professeur Jérémie JACQUES, mon directeur de thèse,

Merci de m'avoir confié et permis d'écrire ce travail. Tu as très rapidement compris qu'il fallait que je sois stimulée et sous pression pour avancer.

Merci avant tout pour tout ce que tu fais pour nous et notre formation, que soit à Limoges ou ailleurs, de faire rayonner le service et nous rendre fier d'avoir été formés ici. Ton soutien à chaque étape nous rassure mais ta rigueur et ton intransigeance nous maintiennent éveillées.

J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Au Professeur Mathilde DUCHESNE,

Nous avons eu peu d'occasions de nous croiser pendant mon passage dans votre service. Cependant, vos enseignements et votre dévouement envers vos internes ont contribué à votre réputation.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Sophie GEYL,

Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Ton expertise en oncologie et ton engagement dans notre formation font qu'il aurait été impensable de ne pas t'y inclure.

Merci de ton implication dans le service et ton engagement envers notre spécialité. Ton point de vue est précieux et j'ai un profond respect pour toi.

Et surtout, un grand merci pour la machine à café, qui a fait de toi notre chef préférée.

Au Docteur Aurélie CHARISSOUX,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Ce sont les staff STATUS, dont tu es un promoteur essentiel, qui ont éveillés mon intérêt pour l'anapath, jusqu'au point de vouloir y faire un stage. Sans tes enseignements et ton soutien pendant mon semestre dans votre service, ce travail de thèse n'aurait pas pu être réalisé.

Merci pour ton accompagnement et ta disponibilité.

Au Docteur Romain LEGROS,

Merci de d'avoir accepté de juger ce travail. Ta parfaite maîtrise de l'endoscope et ton expertise en caractérisation font de toi un membre essentiel de ce jury.

Tes remarques cinglantes nous amènent systématiquement à nous interroger et à évoluer. J'ai un profond respect pour ta pratique de notre spécialité, que ce soit au sein du service lors des visites ou en endoscopie. Ton engagement dans notre formation contribue largement à la réputation de la formation de Limoges.

Au Docteur Anne GUYOT,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ce travail de thèse n'aurait pas pu être réalisé sans ton aide.

Merci pour ton enseignement, ta disponibilité et ta bonne humeur durant mon semestre dans votre service. Le fait que nous ayons l'occasion de nous croiser en dehors du travail rend cet instant encore plus marquant.

Au Docteur ALBOUYS Jérémie,

Tu auras été mon chef de clinique tout au long de mon internat, ton engagement dans notre formation, ainsi que ton propre travail sur ce sujet de thèse, font de toi un membre évident de ce jury. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour ta bonne humeur constante, tes gestes mimés et ton imagination débordante pour trouver un surnom à chaque nouvel interne. Surtout, merci pour les vidéos de Judith lors des contre-visites aux soins continus.

Au service d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Limoges,

Aux Docteurs du service,

Au Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI, je vous remercie de votre dévouement dans notre formation et de votre précieux soutien dans nos démarches. Collaborer à vos côtés est un plaisir.

Au Docteur Maryline DEBETTE-GRATIEN, pour votre expertise et votre disponibilité. Vos avis donnent toujours le sourire quel que soit les circonstances.

Au Docteur Anne LESIDANER, pour votre gentillesse, votre écoute et vos conseils.

Au Docteur Virginie VALGUEBLASSE, merci pour ta gentillesse, ton soutien et tes encouragements constants.

Au Docteur Paul CARRIER, merci pour votre disponibilité indéniable et inestimable tout au long de l'internat et au-delà. Vos remarques et nos désaccords me remettent en question et me permettent de progresser.

Au Docteur Roger DALOKO, pour vos anecdotes et votre bonne humeur permanente.

Au Docteur Hugo LEPETIT, tu as joué un rôle essentiel dans ma formation, en particulier en endoscopie. Tes explications détaillées aux patients ont toujours me donnent toujours le sourire.

Au Docteur Rebecca RODRIGUES, ta passion pour les gossip, ton talent au blind test, ton oreille attentive et ton soutien incontestable font de toi une personne indispensable au service. Le concours du chef préféré est difficile à juger, mais tu fais clairement partie du top dix.

Au Docteur Clémentine BRULÉ, j'admire ta douceur et ton calme en toutes circonstances. C'était un honneur de poursuivre le travail de thèse que tu as soutenu lors de ma première année d'internat.

Au Docteur Pierre BORDILLON, pour tes jeux de mots incessants.

Au Docteur Rémi COLLIN, pour ta rigueur grammaticale.

Au Docteur Clément JUGLARD, pour ton scepticisme enjoué.

Aux Docteurs juniors (qui ont le droit à une section à part)

Au Docteur Alicia ANNERAUD pour ta disponibilité constante à nous aider.

Au Docteur Benjamin REDELSPERGER et tes râles encourageants.

À mes co-internes,

À Léa, une co-interne en or, dont le rire communicatif rayonne dans le service. Merci de ton soutien pendant tout l'internat.

À Safia pour ton amitié, **Thomas B.** et au chien des internes dont on a rêvé, **Imane** et nos soirées-courriers avec Amnésie, **Paul B.** et tes buissons, **Thomas H.** et tes initiatives toujours passionnées, **Marie** et ta douceur, **Geoffrey**, Jojo l'asticot, et ton enthousiasme aux soirées des cours de DES, **Charles** et **Mathilde** avec qui il me tarde de travailler.

Aux inter-CHU, **Stéphane** (Stéphano, Stéphani) le premier, **Paul** (Marc) et son optimisme, **Fatma** et sa gentillesse.

Aux infirmières, infirmiers du service (hospitalisation, endoscopie) et aides-soignants qui participent à créer une ambiance de travail agréable malgré les conditions difficiles.

Aux secrétaires du service, qui travaillent dans l'ombre mais qui apprécient qu'on leur rende visite. Merci de votre aide.

Aux Docteurs qui ont participé à ma formation,

Au Docteur Martin DAHAN, je suis ravi d'avoir eu la chance d'apprendre à te connaître en dehors du travail durant les trajets pour aller Guéret. Ton enseignement a joué un rôle fondamental dans ma formation.

Au Docteur Claire GINESTET, interne de dernier semestre, une très belle amitié s'est nouée en seulement un semestre.

Au Docteur Amélie LABONDE, merci pour ton soutien durant l'internat.

Au Docteur Anaïs BRAYETTE, merci pour ton enseignement au tout début de mon internat. Il me tarde de poursuivre de nouveau l'aventure à Brive.

Au Docteur Anne-Laure BURGEVIN, merci pour vos conseils et votre enseignement lors de mon premier semestre. Vous rejoindre à Brive est un honneur.

Au Professeur Frank Zerbib, je vous remercie pour votre formation et vos connaissances inestimable des pathologies fonctionnelles. J'ai appris énormément à vos côtés, même s'il me reste encore beaucoup à apprendre.

A tous les Professeurs et Docteurs d'HGE et oncologie digestive du CHU de Bordeaux, merci pour votre accueil et votre enseignement.

Au service du CHU de Bordeaux, à mes co-internes et toute l'équipe, particulièrement aux explorations fonctionnelles, merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Au service d'HGE d'endoscopie de Guéret, merci pour votre gentillesse et votre accueil.

Au service d'HGE d'endoscopie de Saint-Junien, merci pour votre accueil, votre bienveillance et votre générosité.

*Au service d'anatomopathologie, aux médecins, à mes co-internes et aux techniciens merci pour votre accueil. **A Raphaël**, un grand merci pour ton aide si précieuse dans l'écriture de cette thèse qui n'aurait pas été la même sans elle.*

A mes amis,

Aux lyonnais (plus vraiment lyonnais désormais),

À **Manon et Loïc**, maman et papa. **Manon**, la douceur mêlée à l'organisation en toutes circonstances, surtout pour nourrir et loger une famille nombreuse. **Lolo**, pour ton soutien à chaque instant, surtout dans les moments les plus fétides.

À **Charlotte**, dame chaussette, merci d'être là depuis tant d'année et de maintenir ce lien d'amitié si fort malgré la distance. À **Rémi**, merci de m'empêcher d'abandonner la course à pied malgré mes nombreux essais, et surtout d'avoir fait le déplacement jusqu'à Limoges aujourd'hui.

À **Alexandra**, mon petit bouillon, deux lignes ne peuvent décrire notre amitié si forte. Merci de rejoindre mes idées mondaines. À **Tim**, tes projets et ton dynamisme sont un réel moteur pour nous tous.

À **Alicia**, mon partenaire de vendanges et bien plus encore. Merci de répondre toujours présente.

À **Kim**, pour ta joie de vivre et ton âme d'enfant si rafraichissante. À **Romain**, ta capacité à faire la fête a réussi à dépasser la mienne.

À **Marion**, pour ton inconditionnel affection envers ceux que tu aimes. À **Xavier**, qui a réussi à capturer ton cœur.

À **Mathilde**, ta soif de découvrir le monde est une véritable inspiration. À **Boris**, qui ne te suit plus, mais qui désormais explore ce monde à tes côtés.

Vous tous, merci d'être là et d'être venu. Merci pour cette grande famille qui ne cesse de s'agrandir.

À **Lucie**, une amitié instantanée qui perdure depuis plus de 10 ans. À **Sam**, le coup de foudre de Lucie qui est devenu un ami véritable.

À **Estelle**, ton désir de maintenir des liens amicaux et ton énergie débordante, nous permettent de rester en contact, pour mon plus grand plaisir.

Aux limougeauds,

À **Charlotte D.** et cette connexion immédiate qu'on a ressentie. À **Évan** et ton oreille attentive. À **Côme**, que j'ai hâte de voir grandir. À **Agathe D.**, pour nos partis de squash et nos apéros en terrasse. **Louis** qui essaie de nous suivre mais qui court bien plus vite que nous. À **Agathe L.** qui nous rassemble. À **Paul S.** et tes blagues en toutes circonstances.

Merci les copains pour ces moments, ces vacances, ces week-ends et ces soirées passés ensemble qui rendent Limoges si agréable.

À **Célia**, ma grande sœur, ma confidente qui est toujours là qu'importe la distance.

À **Florent**, tes conseils toujours avisés et ton self contrôle légendaire qui me canalise. Merci de me permettre d'envahir (et de salir) votre cuisine.

À **Paul**, mon jumeau, merci pour cette complicité qu'on partage aussi bien en cuisine que dans la vie.

À Antoine et Léa, qu'il m'est impossible de dissocier. Merci de m'avoir accueilli chez vous, dans la quadriloc et d'être toujours présents même quand ça pique. Vous êtes ma famille limougeaude.

À Marie, pour ta solidarité inébranlable en toutes circonstances et tes encouragements qui inspirent au dépassement de soi.

À Nicolas R., nos soirées cinés, nos séances de running et nos imaginations d'un monde parallèle.

À Enora, ma coloc en or. Merci pour ces soirées à boire du vin, à chercher sur internet si les poissons dorment ou si les poules ont froids, et ces matins à regarder les replays de silence ça pousse.

À Benoit, pour ces soirées et ces discussions jusqu'au lever du jour. **À Florence** pour ton enthousiasme, surtout lors des séances de RPM.

À Arthur, Sarah, Louis, Zaineb, Dora, Charlotte R., Caroline, Camille S., et tous les autres que j'oublie, merci de rendre Limoges si doux.

À tous les Brivistes, Cyril, Grégory, Lucie, Stéphane, Florian et tous les autres, d'avoir fait de ce premier semestre d'internat un semestre inoubliable.

Aux amis de la famille,

Aux Sonnery-Cottet. A Bertrand qui a été le premier à me confier une caméra pour voir à l'intérieur des patients et qui me pousse constamment à voir plus loin. **A Mado**, de m'avoir toujours soutenue et encouragée.

Aux Hager, Jean-Phi et Jo, à Béné, qui sont là depuis toujours. Merci de continuer à être présents.

A mon parrain Nicolas et à Isabelle, merci de votre bonne humeur permanente et votre humour qui rendent nos retrouvailles si enchantantes.

A Alisson, que je considère comme un membre de ma famille. Merci d'être présente depuis plus de 20 ans.

A ma famille,

A Carole, ma marraine, tata, merci pour ta douceur et l'amour immense que tu nous témoignes. **A David**, et ta soif de réussite qui sont une source d'inspiration.

A mes cousins, Baptiste et Émie, j'ai toujours l'impression que vous avez 10 ans mais je vous vois grandir et devenir des adultes remarquables.

À ma grand-mère, Mamirène, merci d'être la grand-mère la plus aimante qui m'a transmis la joie de cuisiner et de recevoir. Merci de nous rassembler.

A mes grands-parents qui sont partis trop tôt et qui j'espère auraient été fiers de moi.

A mes frères. Alexandre, pour nos chamailleries permanentes qui ne s'atténuent pas avec les années mais qui prouvent que notre lien reste aussi fort. **Nicolas** et tes rôlages permanents qui font ton charme, ta gentillesse et ton altruisme sans limite.

A Élisa, qui fera bientôt partie de la famille et qui a réussi à s'y faire une place.

A mes parents, merci pour tout notamment votre soutien pendant toutes mes années d'études. Merci pour votre éducation et vos valeurs dont je suis si fière. **Papa**, tu m'as transmis la rigueur et le perfectionnisme qui me sont essentiels dans ma vie professionnelle et personnelle. Ton sens de l'adaptation est l'une des plus belles qualités que tu m'as léguées. **Maman**, tu es la femme la plus forte que je connaisse, une héroïne qui peut surmonter tous les obstacles et gravir toutes les montagnes.

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/>



Liste des abréviations

BLI : Blue Laser Imaging

CONECCT : COlorectal NEoplasia endoscopic Classification to Choose the Treatment

DBG/LGD : Dysplasie de Bas Grade/Low Grade Dysplasia

DHG/HGD : Dysplasie de Haut Grade/High Grade Dysplasia

EMR : Endoscopic Mucosal Resection

ESD : Endoscopic Submucosal Dissection

ESD-S/H-ESD : Endoscopic Submucosal Dissection with Snare/Hybrid Endoscopic Submucosal Dissection

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

HD : Haute-Définition

H-EMR : Hybrid Endoscopic Mucosal Resection

JNET : Japan NBI Expert Team

LCI : Linked Color Imaging

LST : Laterally Spreading Tumors

LST-G : LST Granulaire

LST-GH : LST Granulaire Homogène

LST-GM : LST Granulaire Mixte

LST-NG : LST Non Granulaire

LST-NG PD : LST Non Granulaire Pseudo-Déprimée

NBI : Narrow-Band Imaging

NICE : NBI International Colorectal Endoscopic

OE : Optical Enhancement

PM-EMR : PieceMeal Endoscopic Mucosal Resection

Se : Sensibilité

Sm : Sous-muqueuse

SMIC : Submucosal Invasion Carcinoma

Spe : Spécificité

U-EMR : Underwater Endoscopic Mucosal Resection

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

WASP : Workgroup serrated polyps and Polyposis

Table des matières

Introduction.....	28
I. Définition d'une lésion de grande taille.....	29
II. Recommandation de prise en charge des lésions superficielles de grande taille (ESGE) 30	
II.1. Choix de la technique de résection.....	30
II.2. Modalités de prise en charge anatomopathologique	31
III. Méthodes de résection endoscopique.....	33
III.1. La mucosectomie (EMR)	33
III.2. La mucosectomie sous-marine (Underwater EMR ; U-EMR)	33
III.3. La dissection sous-muqueuse (ESD)	34
III.4. La mucosectomie hybride (H-EMR) ou dissection sous-muqueuse hybride (ESD-S ou H-ESD)	34
IV. La caractérisation endoscopique	35
IV.1. Introduction-Définition	35
IV.2. La caractérisation endoscopique en pratique	36
IV.3. Mécanismes et performance	36
IV.3.1. Les mécanismes de la chromoendoscopie	36
IV.3.1.1. Les colorations vitales.....	36
IV.3.1.2. Les colorations virtuelles.....	36
IV.3.2. Les performances de la chromoendoscopie.....	37
IV.4. Les classifications endoscopiques	38
IV.4.1. Analyse morphologique	38
IV.4.1.1. Classification de Paris.....	38
IV.4.1.2. Classification LST	38
IV.4.2. Analyse de surface	39
IV.4.2.1. Classification de Kudo.....	39
IV.4.2.2. Classification de Sano.....	40
IV.4.2.3. Classification NICE	40
IV.4.2.4. Classification WASP	41
IV.4.2.5. Classification CONECCT	41
IV.4.2.6. Classification JNET	42
IV.5. Intérêt du zoom	43
IV.6. Concept du cancer non vu (<i>Covert carcinoma</i>).....	44
V. Quelle classification choisir pour évaluer le risque de cancer sous-muqueux d'une lésion colorectale de grande taille ?	45
VI. Comment déterminer les facteurs de risque de cancer caché ou enfoui ?.....	46
VII. Diagnostic performance of JNET classification for large colorectal laterally spreading lesions treated by endoscopic submucosal dissection: a large western cohort study.	47
VII.1. Introduction.....	47
VII.2. Materials and methods	48
VII.3. Results	51
VII.4. Discussion	56
Références bibliographiques.....	59
Annexes	64
Serment d'Hippocrate.....	69

Table des illustrations

Figure 1 : Classification des LST et risque de cancer sous-muqueux (T1).....	29
Figure 2 : Algorithme de prise en charge des lésions superficielles colorectales (ESGE).....	31
Figure 3 : Pièces de résection endoscopique par ESD :.....	32
Figure 4 : Différentes étapes d'une mucosectomie	33
Figure 5 : Différentes étapes de la dissection sous-muqueuse	34
Figure 6 : Algorithme de prise en charge des lésions colorectales superficielles de grande taille (ESGE).....	35
Figure 7 : Classification de Paris et risque d'envahissement ganglionnaire	38
Figure 8 : Classification LST avec illustrations endoscopiques.....	39
Figure 9 : Classification Kudo (<i>pit pattern classification</i>).....	40
Figure 10 : Classification de Sano (<i>vascular pattern classification</i>)	40
Figure 11 : Classification NICE	41
Figure 12 : Classification CONECCT	42
Figure 13 : Classification JNET	43
Figure 14 : Lésion festonnée dégénérée en NBI	44

Introduction

Les avancées significatives des techniques endoscopiques au cours des dernières années ont conduit à une amélioration notable à la fois dans la détection des lésions colorectales, mais aussi dans la résection des lésions de grande taille.

De plus, les lésions colorectales de grandes tailles (>10 mm) représentent 3 à 5 % des polypes détectés lors d'une coloscopie de dépistage du cancer colorectal (1).

Sur les 44 000 nouveaux cas de cancers colorectaux annuels, environ 20 % sont des formes superficielles d'adénocarcinomes (T1). Parmi ces cancers T1, plus de 90 % n'ont pas de métastase ganglionnaire au moment du diagnostic, il s'agit donc de tumeurs essentiellement à risque local plutôt que régional et donc accessibles à traitement endoscopique (2).

Inversement, certaines lésions colorectales de grandes tailles sont totalement bénignes au diagnostic, c'est-à-dire qu'elles ne présentent pas de cellules cancéreuses mais en raison de leur taille, elles sont parfois orientées vers un traitement chirurgical en première intention alors qu'elles pourraient être accessibles à un traitement endoscopique.

En effet, de nos jours, la taille n'est plus une limite pour la résection endoscopique. La principale limitation réside dans le risque de métastases ganglionnaires, qui est directement lié à la profondeur de l'invasion de la sous-muqueuse. Cette profondeur est déterminée pour toute lésion colorectale lors de l'étape de caractérisation endoscopique en temps réel, permettant ainsi de prédire l'histologie et le risque de dégénérescence pour ensuite choisir la meilleure stratégie thérapeutique.

La prise en charge de ces lésions présente un double enjeu : éviter un traitement insuffisant des lésions invasives à risque de dissémination d'une part, et d'autre part, prévenir un surtraitement des lésions bénignes, qui comporte des risques de complications liés au traitement.

I. Définition d'une lésion de grande taille

Les lésions colorectales peuvent avoir une morphologie saillante (polypoïde) ou plane (non-polypoïde). Elles sont décrites comme superficielles lorsque leur aspect endoscopique suggère que leur invasion est limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (3).

Les lésions colorectales non-polypoïdes dont la croissance verticale est inférieure à la croissance horizontale et dont le diamètre maximal est ≥ 10 mm sont appelées tumeurs à extension latérale (LST : Laterally Spreading Tumors).

On distingue deux types de lésions d'après leur aspect endoscopique : les LST de type granulaire (LST-G) qui présentent des granules et des nodules sur la surface de la tumeur et les LST de type non-granulaire (LST-NG) qui ont une surface plane et lisse (4).

Les LST-G peuvent être ensuite classées en deux sous-groupes : LST-G de type homogène (LST-GH) et LST-G de type mixte nodulaire et macronodulaire (LST-GM). Les LST-NG sont également classées en deux sous-types : les LST-NG de sous-type surélevé (0-IIa ou 0-IIb) et les LST-NG pseudo-déprimé voire ulcéré (0-IIc et 0-III) (Figure 1).

Ces différents aspects sont corrélés au risque d'infiltration en profondeur de la sous-muqueuse (5). Le risque de cancer T1 est estimé à 18% en cas de LST-G avec un macronodule de plus de 1 cm, à 20% en cas de LST-NG pseudo-déprimée, à 6% en cas de LST-NG plane et à moins de 1% en cas de LST-GH. La présence d'une ulcération au sein d'une de ces lésions augmente ce risque à 30% (6).

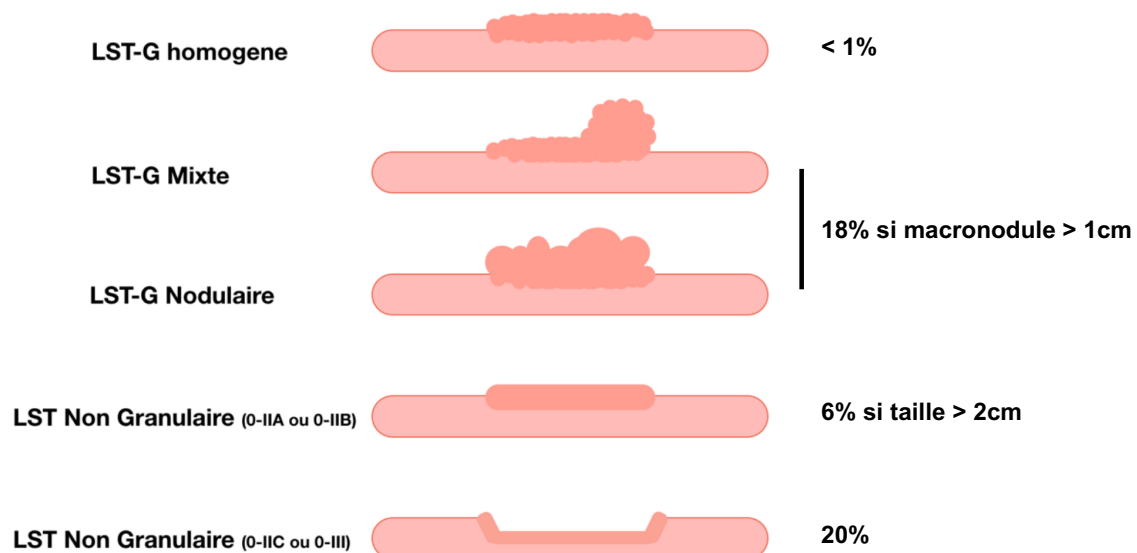


Figure 1 : Classification des LST et risque de cancer sous-muqueux (T1)

II. Recommandation de prise en charge des lésions superficielles de grande taille (ESGE)

La société européenne de gastro-entérologie (*European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE*) a publié des recommandations européennes, mises à jour en 2022, pour guider les praticiens dans la prise en charge endoscopique des lésions colorectales superficielles (7).

II.1. Choix de la technique de résection

Le choix de la technique de résection dépend des prédictions endoscopiques du risque de dégénérescence et d'invasion sous-muqueuse.

En effet, les lésions présentant des critères endoscopiques d'invasion sous-muqueuse profonde doivent être orientées d'emblée vers une intervention chirurgicale sans envisager de résection endoscopique.

Pour les lésions présentant des critères d'invasion sous-muqueuse superficielle, c'est-à-dire avec un risque de cancer T1 (< 1000 μ m), la résection doit être réalisée en monobloc (par EMR ou ESD) avec des marges de résection saines pour permettre une analyse histologique optimale afin de prédire le risque d'envahissement ganglionnaire et guider la suite de la prise en charge (chirurgie complémentaire).

Cependant pour les lésions suspectes d'invasion sous-muqueuse profonde pour lesquelles une prise en charge chirurgicale est envisagée, il est conseillé de demander l'avis d'un centre endoscopique expert pour évaluer la possibilité d'une résection endoscopique de la lésion.

Selon les recommandations de l'ESGE, la dissection sous-muqueuse (ESD) est préconisée comme technique de résection pour la plupart des lésions superficielles afin de favoriser une résection monobloc, mais particulièrement pour :

- Les lésions coliques et surtout rectales qui ne peuvent pas être enlevées en-bloc par polypectomie ou mucosectomie.
- Les lésions suspectes d'invasion sous-muqueuse superficielle, c'est-à-dire celles avec :
 - o Un macronodule de plus d'1cm
 - o Les LST-NG
 - o La présence d'une zone déprimée démarquée avec anomalie vasculaire ou glandulaire à la surface de la lésion.

L'algorithme décisionnel de l'ESGE sur la prise en charge des lésions colorectales planant ou sessile de plus de 10 mm (correspondant aux LST), est résumé dans la *figure 2*.

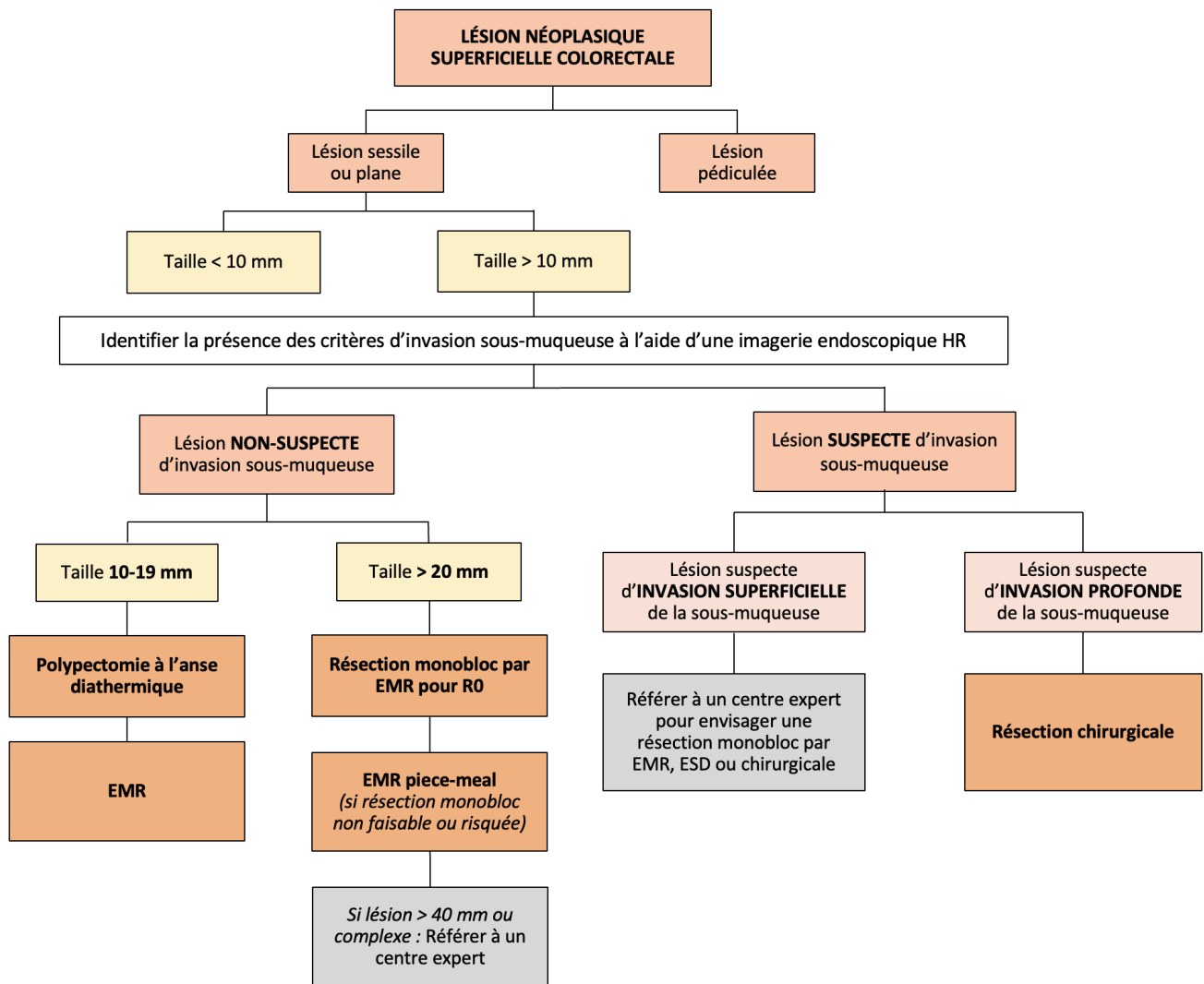


Figure 2 : Algorithme de prise en charge des lésions superficielles colorectales (ESGE)

II.2. Modalités de prise en charge anatomopathologique

Une fois la lésion réséquée en endoscopie par ESD ou EMR, celle-ci est étalée et épinglée par l'endoscopiste sur un bout de polystyrène (*Figure 3A*), puis envoyées aux pathologistes dans un pot de formol.

Après 24 à 48 heures dans le formol, les pièces de résection sont décrites macroscopiquement par le pathologiste qui va ensuite encre les berges latérales et profondes de la lésion (*Figure 3B*) afin de faciliter l'analyse microscopique.

La lésion est ensuite découpée en tranches parallèles de 2 à 3 mm d'épaisseur, perpendiculaires à la muqueuse et chaque tranche est mise dans des cassettes pour être incluse dans la paraffine. A partir de ces blocs de paraffine, des coupes de 3 à 4 µm d'épaisseur sont obtenues à l'aide d'un microtome, puis déposées sur des lames étiquetées et colorées.

L'analyse histologique est effectuée par un anatomopathologiste spécialisé en pathologie digestive, habitué à la prise en charge lésions colorectales de grandes tailles.



Figure 3 : Pièces de résection endoscopique par ESD :
 A. Pièce fraîche (avec zone suspecte repérée à l'encre par l'endoscopiste)
 B. Après fixation au formol et encre des sections latérales et profondes

Le compte-rendu final est réalisé à partir du compte-rendu type diffusé par la *Société Française de Pathologie*. Il doit comporter la nature de la lésion (polype hyperplasique, lésion festonnée sessile avec ou sans dysplasie, adénome simple sans dégénérescence carcinomateuse, adénocarcinome) et les cinq critères histologiques pronostiques (8) :

- **Les marges de résection** (profondes et latérales), pour affirmer le caractère complet de la résection (R0) si le front d'invasion est bordé de tissu sain sur au moins 1 mm.
- **Le grade histologique**, basé sur la différenciation pour les adénocarcinomes coliques de type Lieberkhunien (bas grade pour les adénocarcinomes bien ou moyennement différenciés et haut grade pour les adénocarcinomes peu différenciés).
- **La profondeur d'invasion**, mesurée à partir de la face profonde de la musculaire muqueuse jusqu'au front d'invasion de la tumeur. Une analyse immunohistochimique complémentaire (avec des anticorps anti-caldesmonne par exemple) mettant en évidence la musculaire muqueuse peut aider à la mesure de la hauteur d'infiltration.
- **La présence d'emboles vasculaires, lymphatiques ou veineux**. Des analyses immunohistochimiques complémentaires à l'aide de marqueurs vasculaires, ainsi qu'une coloration spéciale à l'orcéine peuvent être une aide au diagnostic.
- **La présence de bourgeonnement tumoral** (*budding*) correspondant à la présence d'amas de cellules tumorales (< 5) au niveau du front d'invasion. Il constitue un facteur de risque indépendant de métastases ganglionnaires, avec un surrisque associé d'environ 25% (9).

Selon les recommandations de l'ESGE, la résection endoscopique est considérée comme curative, c'est-à-dire sans risque de métastases ou de récurrence, si elle présente les critères histologiques suivant (7) :

- Des marges de résection latérales saines.
- Un niveau d'infiltration en profondeur de la sous-muqueuse $\leq 1000 \mu\text{m}$.
- Un bas grade tumoral.
- L'absence d'emboles vasculaires (lymphatiques ou veineux).
- L'absence de budding significatif (grade 2 ou 3).

III. Méthodes de résection endoscopique

Selon le type de lésion, de sa taille et du risque d'envahissement ganglionnaire, il convient de choisir la technique de résection la mieux adaptée afin d'obtenir une résection curative.

III.1. La mucosectomie (EMR)

La mucosectomie consiste à soulever la lésion avec une injection dans la sous-muqueuse, de sérum salé isotonique (généralement associé à de l'indigo carmin) pour faciliter sa capture d'un seul tenant avec une anse diathermique.

La principale limite de cette technique réside dans la taille de la lésion, car elle est limitée par la capacité de l'anse. Lorsque la taille de la lésion dépasse 20 mm, il est nécessaire de réséquer la lésion en plusieurs fragments, ce qui est désigné sous le terme de mucosectomie piecemeal (PM-EMR).

Cependant, la résection piece-meal ne permet pas une analyse histologique optimale de la pièce de résection, notamment des marges de résection entraînant des taux de récurrence élevés (allant de 15 à 50%) et nécessitant une surveillance endoscopique rapprochée (10).

III.2. La mucosectomie sous-marine (Underwater EMR ; U-EMR)

Aujourd'hui, la mucosectomie conventionnelle avec injection sous-muqueuse est de moins en moins réalisée, au profit de la mucosectomie underwater décrite pour la première fois en 2012 (11).

Cette technique consiste à immerger totalement la lésion dans l'eau puis la réséquer avec une anse diathermique sans injection de la sous-muqueuse au préalable.

Une méta-analyse récente a montré qu'en comparaison avec l'EMR conventionnelle, cette technique entraînait une augmentation du taux de résection monobloc, une augmentation du taux de résection R0, une durée de procédure plus courte et l'absence d'augmentation du risque de complication (perforation ou hémorragie) (12).

Sa limite principale reste donc le faible taux de résection en-bloc pour les lésions de plus de 20 mm du fait de la taille de l'anse.

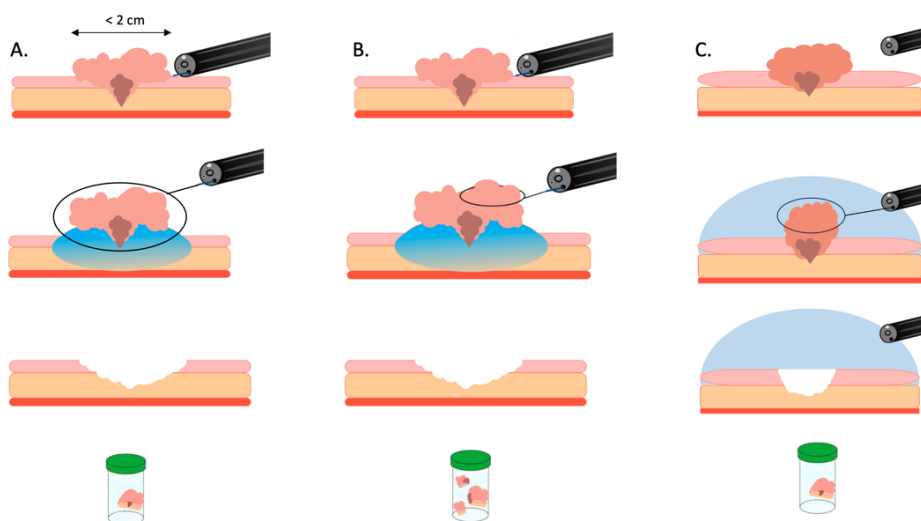


Figure 4 : Différentes étapes d'une mucosectomie
A : EMR en-bloc ; B : PM-EMR ; C : U-EMR.

III.3. La dissection sous-muqueuse (ESD)

La dissection sous muqueuse est une technique plus récente, développée dans les années 1990 au Japon initialement utilisée pour le traitement des cancers superficiels gastriques puis étendue aux lésions colorectales et œsophagiennes.

L'étape initiale de la procédure est comparable à la mucosectomie conventionnelle avec une injection de soluté dans l'espace sous-muqueux, puis la résection à l'anse est remplacée par une dissection au sein de l'espace sous muqueux et autour de la lésion, permettant une résection monobloc.

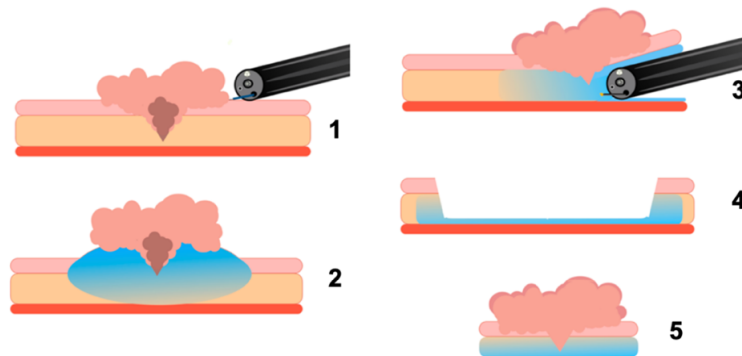


Figure 5 : Différentes étapes de la dissection sous-muqueuse

Cette technique permet de s'abroger du critère de taille puisqu'elle n'est pas limitée par le diamètre de l'anse, permettant donc une résection R0 pour les lésions de plus de 2 cm.

De plus, l'exérèse monobloc est optimale pour l'évaluation des critères anatomopathologiques (marges de résection latérales, hauteur d'infiltration, grade tumoral, emboles vasculaires et budding) et prédire le risque d'envahissement ganglionnaire.

Ses limites sont principalement attribuables à la difficulté technique, avec une courbe d'apprentissage longue, une durée de procédure plus longue et un taux de complications plus élevé, notamment un risque accru de perforation par rapport à la mucosectomie piecemeal (13).

III.4. La mucosectomie hybride (H-EMR) ou dissection sous-muqueuse hybride (ESD-S ou H-ESD)

La mucosectomie hybride est une alternative à la mucosectomie conventionnelle et à la dissection sous-muqueuse.

Il consiste à effectuer d'abord une injection sous-muqueuse initiale, suivie d'une incision circonférentielle similaire à celle d'une dissection muqueuse, puis à réséquer le tissu central à l'aide d'une anse.

Cette technique réduit le temps de procédure pour les lésions de plus de 20 mm, de 20 à 30% selon les études, sans augmentation du taux de complication (perforations et hémorragies). Cependant, elle est associée à des taux de résection monobloc et de résection curative plus faibles par rapport à l'ESD (14,15).

Elle est surtout adaptée pendant la période d'apprentissage de la dissection sous-muqueuse ou pour des lésions n'excédant pas 30 mm, seuil au-delà duquel son efficacité en termes de résection complète chute drastiquement.

IV. La caractérisation endoscopique

IV.1. Introduction-Définition

La caractérisation endoscopique consiste en la description précise des lésions dans le but d'en prédire leur histologie pour choisir la meilleure stratégie thérapeutique et obtenir une résection adaptée de qualité.

La mission principale de la caractérisation endoscopique est la reconnaissance du cancer et la prédiction de son stade.

Les enjeux thérapeutiques sont importants puisqu'ils reposent sur le risque de méconnaître et sous-traiter une lésion invasive à risque métastatique d'une part ou bien de sur-traiter par chirurgie une lésion ne présentant pas de risque de métastases ganglionnaires.

La chirurgie d'un polype colorectal bénin est associée à une morbi-mortalité significative, allant selon les études de 14 à 20% de morbidité et 0,5 à 0,7% de mortalité (16–18).

La stratégie de prise en charge des LST recommandée par l'ESGE est basée sur la caractérisation endoscopique selon une description précise de la lésion en s'aidant de classifications endoscopiques (classifications de Paris, LST, NICE, JNET) pour prédire l'histologie et choisir la technique de résection adaptée (Figure 6).

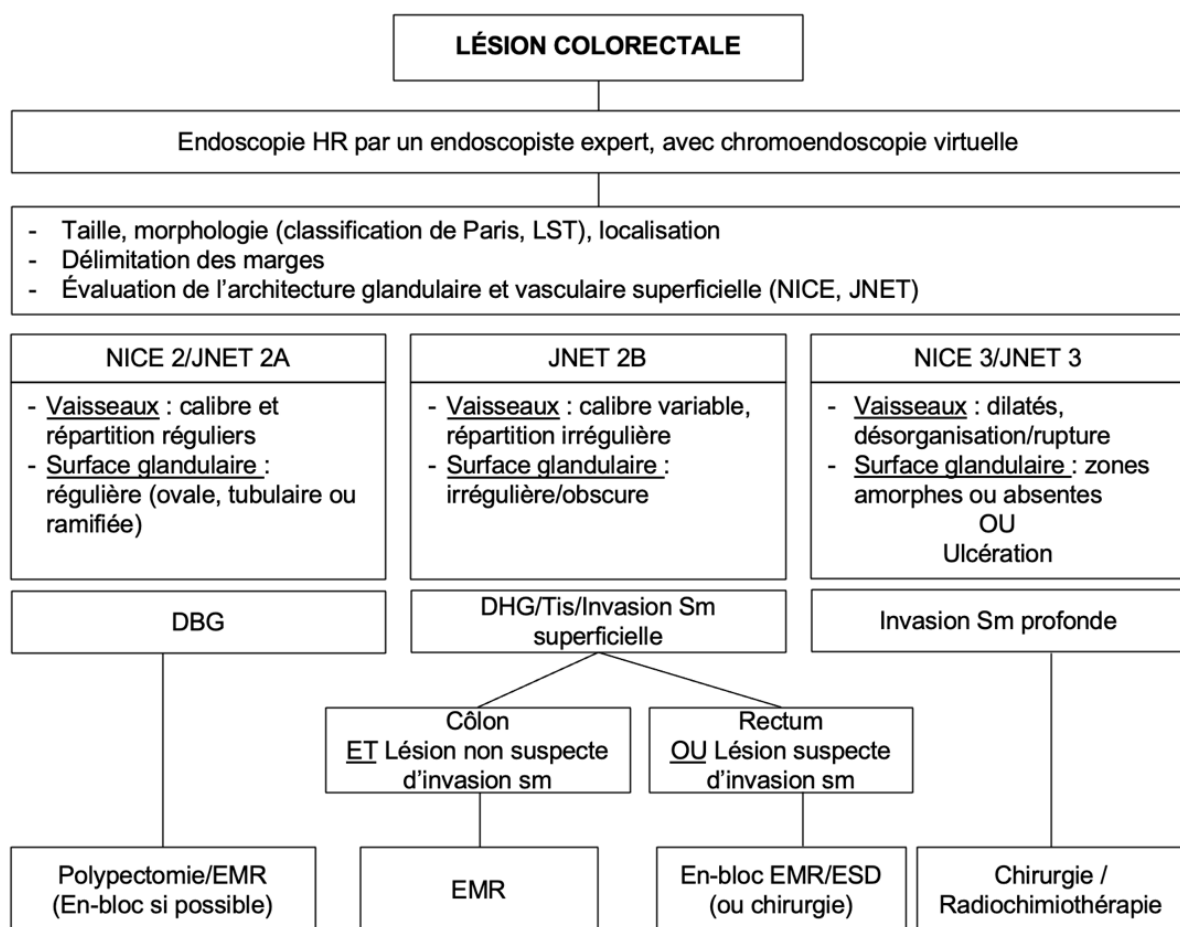


Figure 6 : Algorithme de prise en charge des lésions colorectales superficielles de grande taille (ESGE)

IV.2. La caractérisation endoscopique en pratique

Elle se réalise en trois séquences :

- 1) **La première étape** est réalisée en lumière blanche à distance de la lésion, sur un côlon bien insufflé et vise à décrire la lésion selon sa taille, sa localisation et sa morphologie (classification de Paris et LST) pour prédire un premier risque statistique de cancer sous-muqueux dépendant directement de l'aspect macroscopique de la lésion.
- 2) **La deuxième étape** évalue à distance, en lumière blanche et/ou en chromoendoscopie virtuelle, l'architecture glandulaire et vasculaire superficielle de la lésion en utilisant des endoscopes haute-définition. L'objectif est de détecter des zones démarquées d'intérêts (zone claire et zone verte (*green sign*) en chromoendoscopie virtuelle, ou zone rouge (*red sign*) en lumière blanche) (19), pouvant correspondre à des foyers d'adénocarcinome.
- 3) **La troisième étape** consiste à examiner de près les zones d'intérêt, en utilisant la chromoendoscopie virtuelle, avec ou sans zoom. Elle s'intéresse aux détails de la muqueuse (*pit pattern et vascular pattern*) pour déterminer s'il existe un foyer d'adénocarcinome et si celui-ci est superficiel ou profond.

À partir de ces éléments, on obtient une première prédiction statistique du risque de malignité et de la profondeur d'invasion (superficielle < 1000 μ m sm ou profonde > 1000 μ m sm) qui va permettre de choisir la technique de résection la plus adaptée.

IV.3. Mécanismes et performance

La chromoendoscopie est une technique endoscopique d'optimisation de l'image par coloration de la muqueuse permettant une amélioration détaillée du contraste de la surface de la muqueuse et des vaisseaux sanguins.

IV.3.1. Les mécanismes de la chromoendoscopie

Il existe deux types principaux de colorations en endoscopie : les colorations vitales dites naturelles ou les colorations virtuelles.

IV.3.1.1. Les colorations vitales

Les colorations vitales utilisent un colorant et peuvent être utilisées avec tout type d'endoscope. Elle se fait par projection d'un colorant bleu-violet à la surface sur la muqueuse colique, soit à travers un cathéter, soit directement via le canal opérateur.

On peut utiliser l'indigo carmin, qui le colorant le plus couramment utilisé en France, le bleu de méthylène, ou encore le crystal violet (ce dernier étant utilisé au Japon mais non disponible en France). Ces derniers renforcent la structure muqueuse, ce qui facilite l'analyse de son architecture et de ses glandes.

IV.3.1.2. Les colorations virtuelles

Les colorations virtuelles (ou électroniques) utilisent une méthode de traitement de l'image qui est moins fastidieuse que la chromoendoscopie vitale, car elle est réalisée en temps réel.

Il existe deux types de colorations virtuelles en fonction du type d'endoscope. Le premier type utilise un système de pré-traitement de l'image à l'aide d'une lumière laser à bande étroite, tel que le Narrow-Band Imaging (NBI) d'Olympus Medical Systems ou le Blue Laser Imaging (BLI) et le Linked Color Imaging (LCI) de FUJIFILM. Le deuxième type utilise un système de post-traitement de l'image, comme l'i-Scan de PENTAX Medical.

La chromoendoscopie virtuelle doit être couplée à des endoscopes haute-définition (HD) qui permettent d'obtenir des images avec une résolution allant de 850 000 à 2 millions de pixels.

- **Le Narrow-Band Imaging (NBI)**

Le système NBI d'Olympus, développé à partir de 1999, est basé sur les propriétés de pénétration de la lumière, qui sont directement proportionnelles à la longueur d'onde. Les courtes longueurs d'onde (415 nm) ne pénètrent que superficiellement dans la muqueuse, tandis que les grandes longueurs d'onde (540 nm) sont capables de pénétrer plus profondément dans le tissu.

Les capillaires de la muqueuse superficielle sont mis en évidence par la longueur d'onde de 415 nm et apparaissent en brun. La plus grande longueur d'onde de 540 nm pénètre légèrement plus profondément dans la muqueuse et la sous-muqueuse et fait apparaître les veines plus profondes en bleu-vert.

- **Le Blue Laser Imaging (BLI) et Linked Color Imaging (LCI)**

Le système BLI de Fujifilm fonctionne sur le même principe que le NBI avec une haute intensité de contraste, utilisant les courtes longueurs d'onde de l'hémoglobine (410 et 450 nm) pour permettre une meilleure visualisation des vaisseaux et de la muqueuse superficielle.

Plus récemment, le système LCI (Linked Color Imaging) améliore le contraste des couleurs dans la gamme des rouges.

- **Le système i-Scan**

Le traitement de l'image i-Scan de Pentax comprend plusieurs algorithmes dont l'opérateur peut régler la visualisation selon ses besoins et passer à la volée d'un mode de vue à l'autre pour améliorer l'image et étudier différents aspects d'une lésion.

Récemment, un système de pré-traitement de l'image a été introduit sur les endoscopes Pentax, appelé l'i-scan OE (Optical Enhancement). Ce système fonctionne selon les mêmes principes que les systèmes NBI et BLI, bien que sa performance en termes de caractérisation endoscopique ait été moins étudiée jusqu'à présent dans la littérature.

IV.3.2. Les performances de la chromoendoscopie

Récemment, une équipe japonaise a réalisé une étude visant à comparer les résultats endoscopiques aux microstructures pathologiques en utilisant une reconstruction 3D des microstructures et des microvaisseaux à la surface des tumeurs coliques (20).

Pour les images histopathologiques, ils ont utilisé des marqueurs immunohistochimiques pour l'endothélium et l'épithélium de la muqueuse, puis ils ont dessiné le réseau microvasculaire des coupes histologiques afin de reconstituer une image histopathologique 3D. Ensuite, ils les ont comparé aux images endoscopiques 3D en zoom-BLI pour trouver une correspondance directe (« one-to-one ») entre l'image endoscopique et la lame histopathologique.

Ils en ont conclu que la profondeur médiane visible de la micro-vascularisation depuis la surface muqueuse observée en zoom-BLI était de 29,4 μ m, avec un intervalle entre 17,5 et 75,1 μ m. En lumière blanche, la profondeur est généralement de 1 mm, selon la luminosité.

IV.4. Les classifications endoscopiques

Plusieurs classifications endoscopiques sont disponibles pour aider à prédire le risque d'envahissement ganglionnaire, en particulier en relation avec l'invasion en profondeur de la sous-muqueuse.

IV.4.1. Analyse morphologique

IV.4.1.1. Classification de Paris

La classification de Paris (21) est une des classifications recommandées par l'ESGE et doit figurer dans le compte-rendu de coloscopie (22).

Elle décrit 3 types de lésions : polypoïdes (0-I), planes (non-polypoïde et non-ulcérée) (0-II) ou ulcérées (0-III). Chaque type de lésion est associé à une probabilité d'invasion sous-muqueuse (21) (Figure 7).

Les lésions avec un risque très important d'envahissement profond (jusqu'à plus de 90%) sont les lésions ulcérées (0-III). Les lésions polypoïdes sessiles (0-Is) et pseudo-déprimées (0-IIc) sont associées à un risque de dégénérescence allant de 30% à 60% respectivement selon les études. Les lésions planes (0-IIa, 0-IIb) et polypoïdes pédiculées (0-Ip) ont un risque d'invasion ganglionnaire inférieur ou égal à 5%.

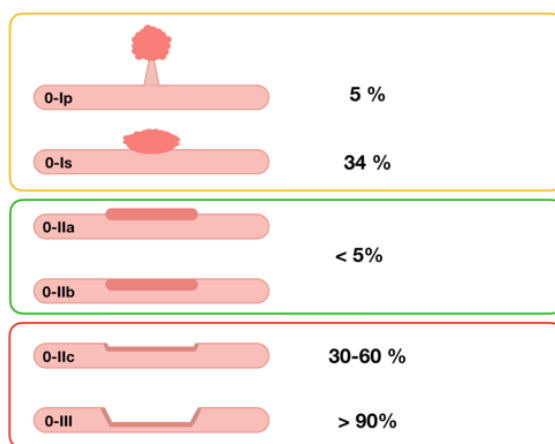


Figure 7 : Classification de Paris et risque d'envahissement ganglionnaire

IV.4.1.2. Classification LST

Comme mentionné précédemment, les LST sont décrites et classées selon leur aspect granulaire ou non, leur homogénéité ou le caractère mixte, ainsi que leur élévation ou leur aspect pseudo-déprimé, en utilisant la classification de Paris (4).

Les LST-G peuvent être ensuite classées en deux sous-groupes : LST-G de type homogène (LST-GH) et LST-G de type mixte nodulaire et macronodulaire (LST-GM). Les LST-NG sont également réparties en deux sous-types : les LST-NG de sous-type surélevé (0-IIa ou 0-IIb) et les LST-NG pseudo-déprimé voire ulcéré (0-IIc et 0-III) (Figure 8).

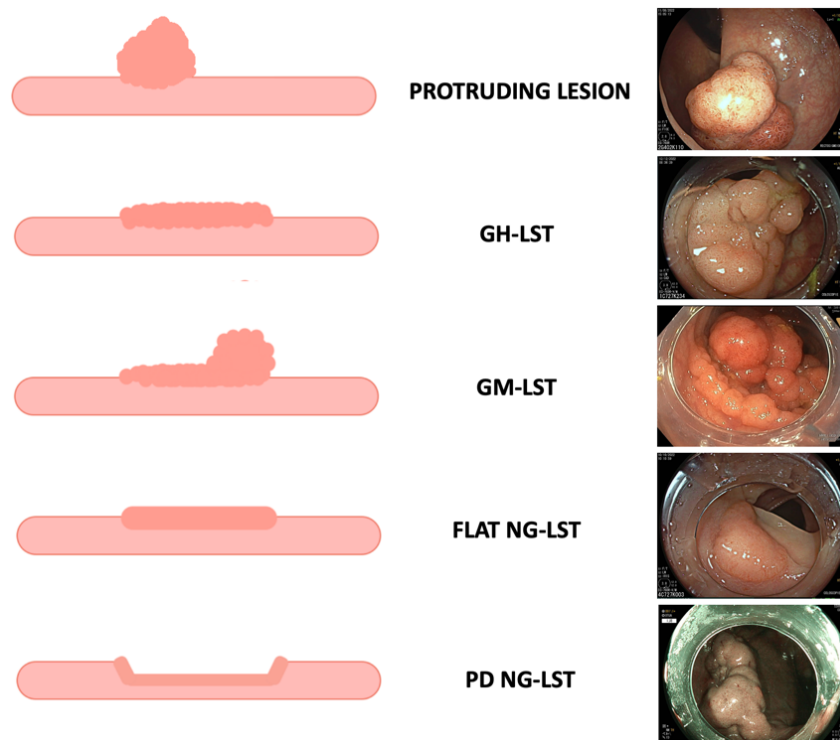


Figure 8 : Classification LST avec illustrations endoscopiques

Chaque type est corrélé au risque d'infiltration en profondeur de la sous-muqueuse (5). Le risque de cancer T1 est estimé à 18% en cas de LST-G avec un macronodule de plus de 1 cm, de 20% en cas de LST-NG pseudo-déprimé, de 6% en cas de LST-NG plane et de moins de 1% en cas de LST-GH. La présence d'une ulcération au sein d'une de ces lésions augmente ce risque de cancer T1 à 30% (6) (Figure 1).

IV.4.2. Analyse de surface

L'analyse de surface consiste à décrire l'aspect superficiel de la lésion (*pit et vascular pattern*) et repérer les signes de carcinome.

IV.4.2.1. Classification de Kudo

La classification de Kudo (23) est la classification historique des polypes colorectaux. Elle se base sur l'aspect glandulaire de surface après coloration au crystal violet, en utilisant des endoscopes munis de zoom.

L'aspect des cryptes et des glandes de surface du polype, appelé « pit pattern », oriente sur l'histologie de la lésion (normale, hyperplasique, adénomateuse ou cancéreuse) (Figure 9).

Le **type I** correspond à l'aspect normal de la muqueuse avec des glandes arrondies de taille homogène et régulières. Le **type II** correspond aux polypes hyperplasiques, caractérisés par des cryptes plus grandes mais régulières en forme d'étoile. Le **type III-s** se caractérise par des cryptes très petites et denses. Le **type III-L** montre des glandes tubulées et allongées, tandis que dans le **type IV**, elles peuvent être ramifiées, créant un aspect cérébriforme. Enfin, le **type Vi** (« irrégulière ») présente des cryptes de taille, de forme et de disposition irrégulières, tandis que le **type Vn** (« n » pour « non structurel ») correspond à l'absence de relief glandulaire.

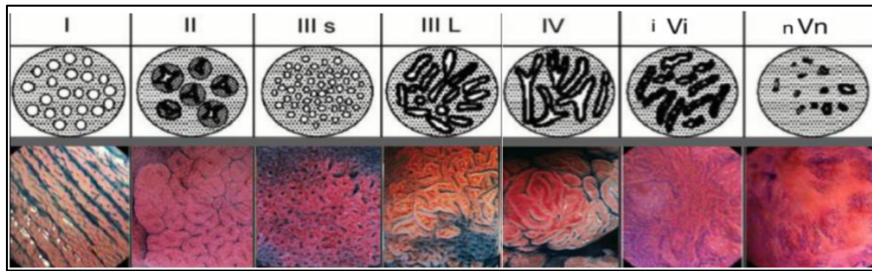


Figure 9 : Classification Kudo (*pit pattern classification*)

IV.4.2.2. Classification de Sano

La classification de Sano (24) utilise la chromoendoscopie virtuelle (NBI) et le zoom pour décrire l'architecture vasculaire superficielle de la lésion (*Figure 10*).

Le **type I** se caractérise par des cryptes entourées de vaisseaux non visibles et non connectés entre eux, correspondant aux polypes hyperplasiques ou à une muqueuse normale. Le **type II**, quant à lui, révèle des capillaires visibles et régulièrement connectés autour des glandes, correspondant aux adénomes. Le type III se divise en deux catégories : le **type IIIA** présente des vaisseaux interconnectés très denses mais irréguliers, sans zones dépourvues de vaisseaux, ce qui suggère une lésion à risque d'invasion superficielle. En revanche, le **type IIIB** montre des vaisseaux irréguliers avec des zones dépourvues de vaisseaux et désorganisées, ce qui est caractéristique d'une invasion sous-muqueuse profonde nécessitant une intervention chirurgicale.

Capillary pattern	I	II	IIIA	IIIB
Schema				
Endoscopic findings				
Capillary characteristics	Meshed capillary vessels (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Meshed capillary vessels (+) • Capillary vessel surrounds mucosal glands 	Meshed capillary vessels characterized by: blind ending, branching and curtailed irregularly <ul style="list-style-type: none"> • Lack of uniformity • High density of capillary vessels 	<ul style="list-style-type: none"> • Nearly avascular or loose micro capillary vessels

Figure 10 : Classification de Sano (*vascular pattern classification*)

IV.4.2.3. Classification NICE

La classification NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) (25) est une adaptation de la classification Sano en 2009, due à la faible disponibilité des endoscopes avec zoom en Europe.

Elle identifie trois types de lésions, en se basant sur la couleur, l'aspect des vaisseaux et le relief muqueux de surface, permettant de distinguer entre les polypes hyperplasiques, les adénomes et le cancer invasif (*Figure 11*). L'utilisation de la coloration virtuelle avec NBI est courante, mais l'utilisation du zoom ne l'est pas systématiquement.

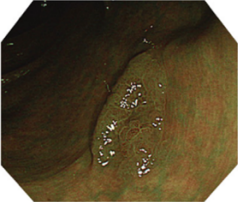
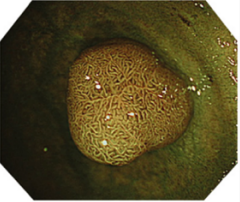
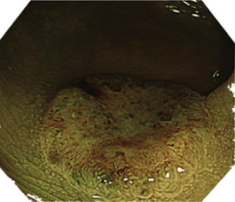
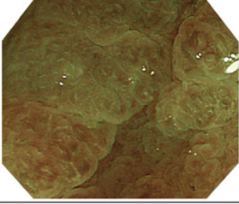
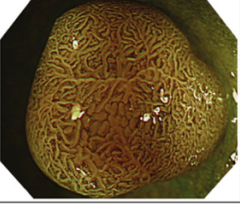
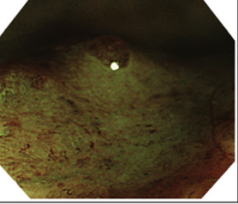
	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface Pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structure surrounded by brown vessels**	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma***	Deep submucosal invasive cancer
Examples			
			

Figure 11 : Classification NICE

IV.4.2.4. Classification WASP

La classification WASP (Workgroup serrated polyps and Polyposis) (26) a été conçue et validée pour différencier les polypes hyperplasiques et les adénomes, des polypes sessiles festonnés. Elle intègre quatre caractéristiques liées aux lésions festonnées, à savoir une surface nuageuse, une bordure indistincte, une forme irrégulière et des points noirs à l'intérieur des cryptes.

IV.4.2.5. Classification CONECCT

La classification CONECCT (COlorectal NEoplasia endoscopic Classification to Choose the Treatment) (27) est une classification française de synthèse qui vise à simplifier la caractérisation endoscopique en regroupant tous les critères publiés et validés sur une seule référence, dans le but d'améliorer la prédiction histologique et faciliter la prise de décision quant au traitement des lésions colorectales.

Cinq principaux types de lésion sont décrits sans utilisation du zoom, en se basant sur différents critères tels que l'aspect macroscopique (classification de Paris, LST), la couleur (NBI ou équivalent), l'aspect des vaisseaux (NBI ou équivalent), l'aspect des cryptes (chromoendoscopie virtuelle ou réelle) (Figure 12).

Plus particulièrement, le type **CONECCT IIC** résume les critères macroscopiques péjoratifs de la littérature (macronodule > 1 cm, Paris 0-IIc, LST-NG, zone JNET IIB) associés à un adénome en dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome superficiel nécessitant une résection monobloc en raison du risque d'invasion sous-muqueuse. La sensibilité et la VPN de cette sous-classification sont toutes les deux de 100 % (27).






CONECCT v3.1	IH Hyperplastic polyp	IS Sessile serrated lesion (without dysplasia)	IIA Low-risk adenoma	IIC High-risk adenoma or superficial adenocarcinoma	III Deeply invasive adenocarcinoma
Location	Rectum or sigmoid	Colorectal	Colorectal	Colorectal	Colorectal
Macroscopic aspect	Often < 10 mm Paris IIa	Paris IIa or IIb Cloud aspect Unclear margins	Paris Ip, Is or IIa or « Valley sign »	Often IIc or nongranular LST or macronodule (> 10 mm) on a granular LST	Often III or IIc with a nodule in the depressed area Spontaneous bleeding
Color (virtual staining)	Light color or equivalent to the background	Variable Yellow mucus (red in VCE)	Darker than the background	Often dark	Heterogeneous, lighter or darker in an amorphous area
Vessels (virtual staining)	None or thin vessels across the lesion, not following the pits	Sometimes absent Through vascular network	Regular Following the pits	Irregular but persistent No avascular region	Irregular, large interrupted vessels or avascular area > 10 mm
Pits (virtual staining)	Round shape, whitish pits	Round shape Dark spots at the bottom of the pits	Elongated or branched crypts, cerebriform aspect	Irregular but persistent No amorphous area	Absent, amorphous, destroyed area > 10 mm (clear demarcation)
Resection method	No resection if < 5 mm 	EN BLOC R0 if possible (Cold snare then discard if < 10 mm) PIECE MEAL if not 		EN BLOC R0 (EMR or ESD) 	Staging SURGERY 

Figure 12 : Classification CONECCT

IV.4.2.6. Classification JNET

La classification JNET (Japan NBI Expert Team) (28,29), établie en 2011, est une autre classification de synthèse qui permet de différencier, au sein du type 2 de la classification de NICE, les lésions d'allure adénomateuse simple (type 2A) et les lésions présentant des signes d'invasion sous-muqueuse superficielle (type 2B) qui nécessitent une résection monobloc (Figure 13).

La classification JNET, contrairement à son prédécesseur japonais, la classification Sano, qui se concentrait exclusivement sur l'aspect vasculaire de la lésion, intègre l'utilisation de la chromoendoscopie pour l'analyse glandulaire.

De plus, elle est la seule à distinguer les lésions en dysplasie de bas grade (**JNET 2A**) qui peuvent être réséquées par PM-EMR, de la dysplasie de haut grade ou du cancer invasif sous-muqueux (SMIC) (**JNET 2B**) nécessitant une résection endoscopique monobloc (EMR en bloc, ESD) et du cancer invasif profond (**JNET 3**) nécessitant une intervention chirurgicale.

Plusieurs études (29–32) ont évalué le rendement diagnostique de cette classification, montrant une sensibilité allant de 40 à 80% pour prédire le risque de DHG ou SMIC avec le sous-type JNET 2B. Cependant, la plupart de ces études se sont principalement focalisées sur des lésions mesurant de moins de 20 mm, pouvant être un biais majeur à l'utilisation de cette classification aux LST, d'autant plus que la taille de la lésion est un facteur de risque avéré de SMIC (33).

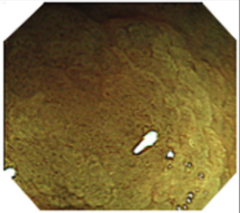
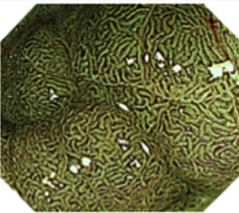
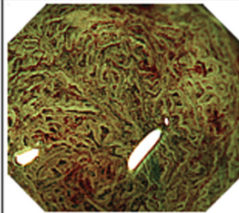
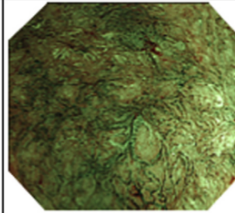
NBI	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	• Invisible ^{¶1}	• Regular caliber • Regular distribution ^{¶2} (meshed/spiral pattern)	• Variable caliber • Irregular distribution	• Loose vessel areas • Interruption of thick vessels
Surface pattern	• Regular dark or white spots • Similar to surrounding normal mucosa	• Regular (tubular/branched/papillary)	• Irregular or obscure	• Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low-grade intramucosal neoplasia ^{¶4}	High-grade intramucosal neoplasia/ Superficial submucosal invasive cancer ^{¶5}	Deep submucosal invasive cancer
Examples				

Figure 13 : Classification JNET

IV.5. Intérêt du zoom

La qualité de l'image endoscopique dépend à la fois de la résolution (haute-définition) et du grossissement (zoom), qui permettent d'analyser l'architecture glandulaire et vasculaire superficielle de la lésion.

L'imagerie haute-définition (HD) améliore la précision c'est-à-dire la capacité à distinguer les détails, tandis que le grossissement (zoom optique) permet d'obtenir une image agrandie de la cible, en utilisant une lentille mobile à l'extrémité de l'endoscope, tout en conservant la qualité d'affichage de l'image. En effet les endoscopes standards grossissent les images de 30 à 35 fois alors que les endoscopes à zoom peuvent grossir optiquement les images jusqu'à 150 fois, en fonction de la taille du moniteur (34) (Figure 14).

Il a été démontré dans plusieurs études que le zoom permet une plus grande précision dans la distinction entre une lésion néoplasique et non-néoplasique, comparé à l'endoscopie sans zoom (35–38).

En effet, l'évaluation du risque de cancer repose sur l'analyse de l'architecture glandulaire et vasculaire superficielle de la lésion. Le zoom permet agrandir l'image sur une zone d'intérêt pouvant présenter un risque d'invasion profonde (vaisseaux irréguliers, dilatés, interrompus ou une zone avasculaire et amorphe), facilitant ainsi le choix de la technique de résection appropriée.

Une récente étude japonaise a montré un bénéfice du zoom pour distinguer une lésion avec invasion superficielle d'une lésion avec envahissement profond (38). Cependant, ce bénéfice est limité, et les endoscopes à fort grossissement sont moins répandus dans les pays occidentaux par rapport à l'Asie. De plus, ils ne sont pas utilisés à visée thérapeutique. Seul l'emploi d'endoscope HD est recommandée par l'ESGE (22).

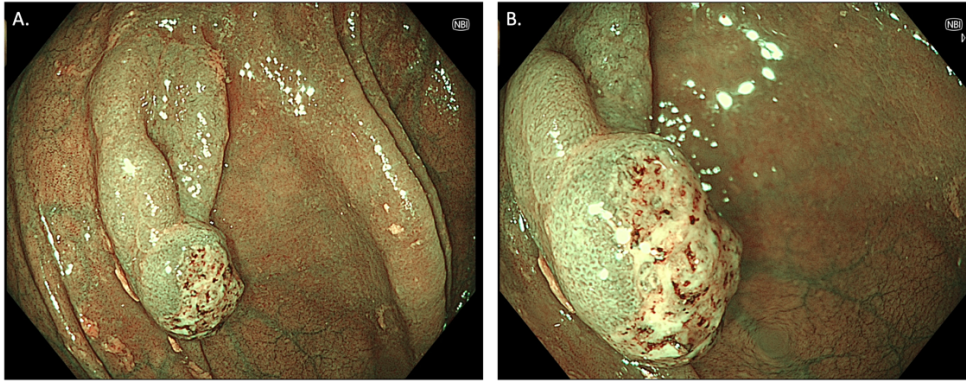


Figure 14 : Lésion festonnée dégénérée en NBI
A. sans zoom, B. avec zoom

IV.6. Concept du cancer non vu (*Covert carcinoma*)

Le terme de « Overt SMIC » est défini par la présence manifeste d'une dépression ou d'une ulcération (Paris 0-III) sur la lésion, ou par une zone irrégulière de la surface glandulaire (Kudo V) de la lésion. Mais ces facteurs de risque endoscopiques sont spécifiques mais peu sensibles, ce qui signifie qu'une grande proportion de lésions peut contenir un cancer sans présenter de signes apparents.

Par opposition, le terme « Covert SMIC » a donc été défini comme la présence de SMIC non visible en endoscopie.

Une étude australienne (39) récente a identifié plusieurs facteurs prédictifs d'invasion superficielle cachée sur des lésions colorectales superficielles de grande taille. En particulier, les LST-NG surélevées, classées Paris 0-IIa ou 0-Is et situées dans le rectosigmoïde, présentent le plus haut niveau de risque de cancer sous-muqueux caché, avec un risque estimé entre 15 et 20%. En revanche, ce risque est nettement plus faible, soit moins de 0,7%, pour une LST-G classée Paris 0-IIa dans le côlon droit.

Il convient de noter que cette étude se base uniquement sur l'évaluation du risque de cancer sous-muqueux en utilisant seulement la classification LST, qui présente des performances diagnostiques très faibles (une sensibilité de 15,9% et une VPP de 20,7% pour prédire le SMIC des LST-NG, Paris 0-IIa+Is).

V. Quelle classification choisir pour évaluer le risque de cancer sous-muqueux d'une lésion colorectale de grande taille ?

Comme développé précédemment, lors de la prise en charge des lésions colorectales de grande taille, il est essentiel de prendre en compte la risque d'invasion ganglionnaire.

Afin d'évaluer ce risque, il est essentiel de réaliser une caractérisation endoscopique qualitative de la lésion pour prédire son histologie. Cette évaluation permettra de déterminer si la résection endoscopique est possible en l'absence de signes d'invasion profonde. Dans le cas contraire, une résection chirurgicale sera nécessaire. L'objectif principal est d'obtenir une évaluation histologique optimale pour ne pas sous-estimer la profondeur de l'invasion ou le risque d'envahissement ganglionnaire.

Différentes classifications ont été développées pour prédire ce risque en fonction de la forme de la lésion (classification de Paris, classification LST), l'aspect des glandes (classification de KUDO) et l'aspect de la vascularisation superficielle (classification de SANO)

Les classifications de synthèse comme la classification JNET, NICE et CONECCT proposent des lignes directrices en utilisant des critères validés afin de faciliter la prédiction histologique endoscopique et choisir l'approche thérapeutique optimale (EMR, ESD ou chirurgie).

Cependant, seules les classifications JNET et NICE sont recommandées par l'ESGE (7). La classification CONECCT, bien qu'elle ne soit pas encore validée, semble plus facile à utiliser en combinant des critères macroscopiques simples (classification de Paris, LST) aux critères de caractérisation de la classification JNET (couleur, aspect des vaisseaux et des cryptes) et sans recours au zoom (27).

On peut alors se poser la question de savoir quelle classification offre les meilleures performances pour éviter de sous-estimer le risque de cancer superficiel ou profond, ce qui pourrait conduire à sous-traiter la lésion, ou au contraire, de surestimer ce risque et de recourir à une chirurgie avec des risques de morbi-mortalité non négligeables.

Parmi ces trois classifications la classification CONECCT et JNET sont les seules à différencier la dysplasie de bas grade (JNET 2A, CONECCT IIA) qui peut être réséquée par EMR fragmentaire (PM-EMR), de la dysplasie de haut grade ou le cancer sous-muqueux superficiel (JNET 2B, CONECCT IIC), qui nécessite une résection endoscopique monobloc (EMR en bloc, ESD) et du cancer sous-muqueux invasif profond (JNET 3, CONECCT III), qui nécessite une intervention chirurgicale.

Il est donc important d'évaluer les performances diagnostiques de ces classifications, en particulier sur les lésions de grande taille (> 20 mm), qui ont fait l'objet de peu d'études dans la littérature.

Dans cette étude, nous avons donc évalué les performances diagnostiques des classifications JNET et CONECCT pour prédire le risque d'invasion superficielle d'une lésion colorectale superficielle de grande taille (LST).

VI. Comment déterminer les facteurs de risque de cancer caché ou enfoui ?

Le cancer invasif se distingue généralement par des caractéristiques relativement identifiables, telles qu'une zone déprimée délimitée et une surface présentant des irrégularités au niveau des glandes et/ou de la vascularisation superficielle.

Cependant, dans les situations où ces signes manifestes ne sont pas observés, un cancer sous-muqueux localisé de petite taille peut souvent passer inaperçu au moment de l'endoscopie.

Le terme de cancer caché (*covert carcinoma*), rappelons-le, désigne un cancer sous-muqueux qui ne présente aucune anomalie visible lors du diagnostic. Ce concept a cependant été peu étudié et les facteurs de risque associés sont peu précis. Il est généralement associé à une forme non granulaire (LST-NG) ou à une composante saillante ou volumineuse (macronodule >10 mm), en particulier si les lésions mesurent plus de 20 mm (1,39–41).

L'hypothèse principale avancée pour expliquer ces carcinomes cachés serait la présence de foyers d'adénocarcinome « enfouis » en profondeur et recouverts par des cellules uniquement adénomateuses, en particulier pour les lésions macronodulaires.

Dans le cadre de cette étude, nous avons essayé de déterminer les caractéristiques et les facteurs de risque des LST présentant un carcinome caché (*covert carcinoma*) à partir de l'analyse endoscopique, ainsi que leur lien avec un carcinome enfoui (*buried carcinoma*) identifié par l'analyse histologique.

VII. Diagnostic performance of JNET classification for large colorectal laterally spreading lesions treated by endoscopic submucosal dissection: a large western cohort study.

VII.1. Introduction

In recent years, there have been significant advances in endoscopic treatment techniques for large colorectal lesions.

European guidelines (7) recommend snare-based techniques (Endoscopic Mucosal Resection (EMR) en-bloc or piecemeal) for resection of most superficial colorectal lesions, and en-bloc resection by Endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for lesions with suspicion of Submucosal Invasive Cancer (SMIC). ESD allows en-bloc resection for correct pathological examination and avoids underestimation of the depth of invasion.

Overt SMIC is usually manifested by a demarcated depressed area (Paris 0-IIc) and an irregular surface or vascular pattern (Kudo V, JNET 2B or 3). However, in situations where these obvious signs are absent, minimally localized SMIC can often go undetected during endoscopy. So-called covert carcinoma, corresponds to SMIC without demarcated abnormalities seen during optical diagnosis and is generally associated with a non-granular shape or a large protruding or bulky component (macronodule >10 mm), especially when lesions are larger than 20 mm (1,5,39,41).

Endoscopic characterization aims to predict the histology of a lesion and thus the risk of cancer. Different classifications have been proposed to predict this risk according to lesion shape (Paris classification (42), LST classification (4)), pit pattern (KUDO classification (23)) and vascular pattern (SANO classification (43)), using white light and virtual chromoendoscopy.

The JNET (Japan NBI Expert Team) (28,29) and NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) (25) classifications are the two classifications proposed by guidelines to choose the optimal therapeutic approach between EMR, ESD or surgery (7). However, the JNET classification is the only classification that differentiates between low-grade dysplasia (JNET 2A), which can be resected by piecemeal EMR (PM-EMR), high-grade dysplasia (HGD) or submucosal invasive cancer (JNET 2B), which requires monobloc endoscopic resection (en-bloc EMR, ESD), and deep mucosal invasive cancer, which necessitates surgery. Several studies (31,32,38,44–52) have assessed the diagnostic performance of this classification, but the only study that evaluated it in lesions larger than 20 mm included only 172 LSTs (Laterally Spreading Tumors) (47).

In this study, we evaluated the diagnostic accuracy of the JNET classification in predicting the histology of large laterally spreading colorectal lesions (>20 mm) resected by ESD. We also attempted to determine the characteristics and risk factors of LSTs with covert or buried carcinoma.

VII.2. Materials and methods

Study design and patients

This prospective, single-center, observational study included all patients referred to the Limoges University Hospital, between January 2017 and December 2022, for endoscopic resection of lesions >20 mm, regardless their specific characteristics.

Since 2016, the University Hospital of Limoges has adopted the Japanese guidelines (53) and performs ESD for all lesions >20 mm. This approach is used for both benign lesions and lesions suspected of being superficial adenocarcinoma, allowing en-bloc resection with negative margins (R0 resection), which facilitates histological analysis and prevents the risk of local recurrence.

Exclusion criteria were history of chronic inflammatory bowel disease, history of recurrent or residual lesions after EMR, or previous piecemeal resection resulting in histological uncertainty and incomplete characterization due to inability to apply one or more of the LST, Paris, CONECCT, or JNET classifications.

The study was approved by the Institutional review board and the ethics committee of our institution (n°87RI20-0021_FECCo; NCT04592003). All patients were informed of their right to object to the use of their data (“no opposition to data use”, mandated by French legislation for RIPH3-type studies), collected, and managed using Microsoft Excel (Microsoft).

Physicians and equipment

Five physicians participated in this study. Each one had intensive training in optical diagnosis and ESD (more than 50 ESDs on humans and more than 100 ESDs on animal models). They were all trainers in a teaching program for endoscopic characterization.

Colonoscopies were performed with Olympus EVIS EXERA III CLV-190 units with 190-generation colonoscopes or Fujifilm ELUXEO 7000 units with 760-generation colonoscopes. All lesions were assessed using white light and virtual chromoendoscopy without magnification.

Optical evaluation and data collection

All lesions were initially examined at a distance using white light imaging for the Paris and LST classifications. Then, in a second step, they were examined more closely using virtual chromoendoscopy without magnification to evaluate the vascular and glandular architecture for the JNET and CONECCT classifications (*Supplementary Figure 1*).

All optical diagnosis data were analyzed in real-time fashion just before the endoscopic resection, no secondary lecture on images or videos were made.

Definitions

An LST is defined by a lesion with lateral extension, larger than 10 mm and a lesion that is wider than it is tall.

Non-Granular LSTs (NG-LSTs) presented with smooth (non-granular) surfaces and were further categorized as slightly elevated LSTs (0-IIa NG-LST) or pseudo-depressed LSTs (0-IIc NG-LSTs). Granular LST (G-LSTs) had granular surfaces that were either uniform (GH-LSTs)

or showed macronodules (granular mixed-type LSTs [GM-LSTs]). A protruding lesion was defined as larger than 2 cm and greater in height than in width (*Supplementary Figure 2*).

The CONECCT (COlorectal Neoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment) classification is a synthetic classification that integrates covert (macronodule >10 mm, NG-LST shape) and overt signs of carcinoma (irregular pit or vascular patterns (JNET 2B)) in the same subclass of lesions with risk of superficial submucosal adenocarcinoma (CONECCT IIC). A lesion with signs of deep invasive adenocarcinoma (JNET 3) is classified as CONECCT III, and a lesion without any risk of SMIC (no micronodule, no depressed area, no JNET 2B area, no non-granular lesion) is considered as a low-risk lesion (CONECCT IIA). The JNET (Japan NBI Expert Team) classification is based on vessel and surface pattern findings. According to the regularity of these patterns, the JNET classification divides lesions into four categories (types 1, 2A, 2B and 3) that correlate with histopathologic findings (hyperplastic polyp or sessile serrated lesion, low-grade intramucosal neoplasia, high-grade intramucosal neoplasia or superficial submucosal invasive carcinoma, and deep submucosal invasive carcinoma, respectively) (*Supplementary Figure 2*).

Diagnostic gold standard (histology)

A diagnostic hypothesis was made in real-time before resection using JNET and CONECCT classifications. After the lesions were removed by ESD, they were spread out and pinned onto a piece of polystyrene, then sent to the pathologists in a pot with formalin. After 24 to 48 hours in formalin, the pieces were described by the pathologist, then collected as a whole after marking the lateral and deep sections with colored ink, cut into parallel slices of 2 to 3 mm thickness, perpendicular to the mucosa, and placed in cassettes to be embedded in paraffin. From these paraffin blocks, 3 to 4 μm thick sections are cut with a microtome and placed deposited on labeled and stained slides. The slides are then analyzed by one pathologist specialized in digestive pathology and familiar with the management of LSTs. In the case of SMIC, a second pathological analysis is systematic. The final report details the histological diagnosis (adenoma with low-grade dysplasia (LGD) or with high-grade dysplasia (HGD), intramucosal adenocarcinoma (pTis), adenocarcinoma with submucosal infiltration <1000 μm (pT1a) or with submucosal infiltration >1000 μm (pT1b), adenocarcinoma invading the muscularis propria (pT2)), height and width of infiltration, tumor grade (low grade, high grade, mucinous adenocarcinoma, medullary carcinoma), presence of lymphatic/vascular emboli or budding (8).

Submucosal invasion was assessed according to Japanese guidelines (53), which included measurement from the lower edge of the muscularis mucosa. In cases where the muscularis mucosa was not identifiable, the depth of submucosal invasion was measured from the mucosal layer. Immunohistochemistry was systematically used to clearly identify the muscularis mucosae (e.g., anti-caldesmon, anti-EA1/EA3 antibodies) and to help to identify lymphovascular invasion (e.g., anti-CD31 antibody).

Secondly, all cancers with at least submucosal infiltration (>pT1) were selected and analyzed. Slides of interest were those where the block was identified on the initial report as having submucosal infiltration. If this was not identified in the initial report, the blocks were identified as those with immunohistochemistry. Initially, the cell type (LGD, HGD, adenocarcinoma) and its depth of infiltration were determined in the most superficial layer of the lesion facing the lumen. In the presence of non-tumoral cells (LGD, HGD), we measured the depth of infiltration before reaching the submucosal invasive cancer area using millimeter paper. This

measurement represented the distance (in mm) from the surface of the lesion to the invasive cancer area. However, if adenocarcinoma cells were detected on the surface of the lesion, this indicated that the tumor had penetrated through all layers of the wall (transmural infiltration), and the depth was defined as 0 mm.

Based on these measurements, we defined buried cancer as the presence of SMICs, more than 0.5mm from the surface, as a recent Japanese paper (20) evaluated the maximum depth of vessel analysis at 100 microns with virtual chromoendoscopy, where only non-tumor cells (LGD or HGD) are observed facing the submucosal invasion (*Figure 1*).

Covert carcinoma was characterized as lesions containing SMIC but not visible on endoscopic optical diagnosis (no JNET 2B or JNET 3 area) according to the definition used by Burgess et al. (39).

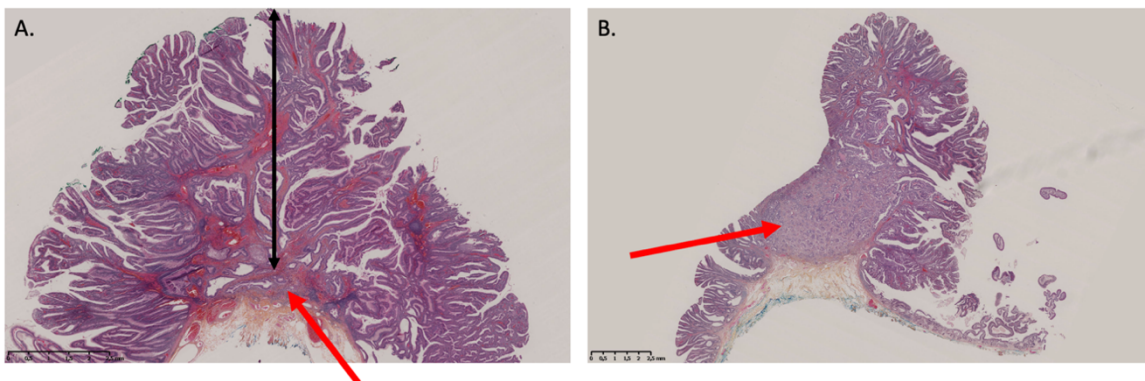


Figure 1: Histological sections of two GM-LSTs with SMIC, HES staining. A. Buried carcinoma, low magnification. B. Non-buried carcinoma, very low magnification. Black arrow: height before SMIC. Red arrow: SMIC.

Outcomes

The primary outcome was the diagnostic accuracy of the JNET classification for histological prediction of large laterally spreading lesions (>20 mm) removed by en-bloc ESD.

The secondary objectives were to assess the combined performance of the JNET classification and pejorative macroscopic criteria (macronodule >1cm, Paris 0-IIc area, JNET 2B area, NG-LST) also called CONECCT classification, to describe the characteristics and identify risk factors of covert cancers, and for buried cancers also describe their characteristics, identify their risk factors and their potential link with covert cancers.

Statistical analysis

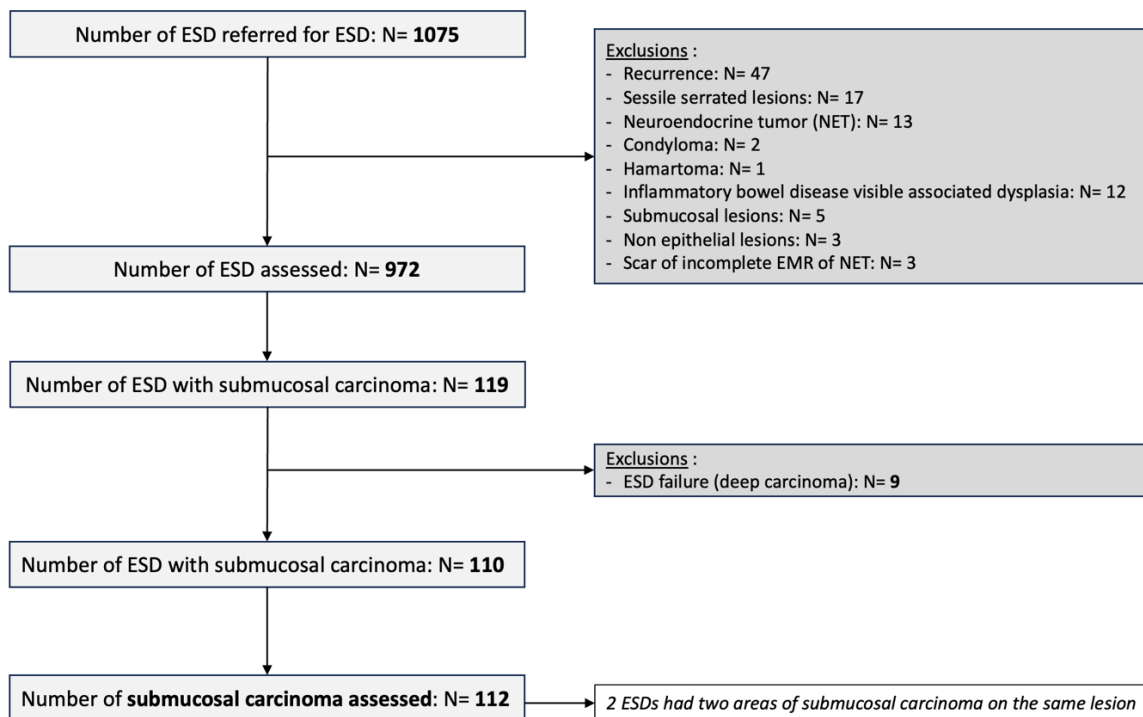
All analyses followed the standards for Reporting Diagnostic accuracy studies recommendations of 2015 (54). Continuous variables are described as medians (IQR). Categorical variables are presented as counts with percentages. Fisher's exact test and χ^2 test were used to compare categorical variables and Mann-Whitney test was used to compare continuous variables. Diagnostic accuracy parameters (Se, Sp, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV)) are presented as percentages with 95% confidence intervals. The Pearson chi-squared test was used to compare the diagnostic accuracy of JNET 2B and CONECCT IIC (compared to histology) in terms of predicting invasive adenocarcinoma in the submucosa or deeper. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using XLSTAT software version XLSTAT 2023.1.6, Lumivero available at <https://www.xlstat.com/fr>.

VII.3. Results

Flow chart (figure 2)

From January 2017 to December 2022, a total of 1075 large laterally spreading lesions (>20 mm) were described. Of these, 103 lesions met the exclusion criteria. 972 lesions were included in the first part of the study to performance the JNET classification. Of the 972 lesions, 119 contained adenocarcinoma with submucosal invasion. 9 were excluded for the second part of the study regarding the focus of submucosal adenocarcinoma due to ESD failure. 110 lesions with SMIC were analyzed, including 2 ESDs with two areas of submucosal carcinoma on the same lesion. These 2 ESDs were both LST-GM.

Figure 2: Flow chart



Cohort characteristics (Supplementary Table 1)

The median lesion size was 57 mm. Of all lesions, 48% (462) were in the recto-sigmoid region, 7% (65) were in the left-sided colon, 6% (63) in the transverse colon and 39% (381) in the right-sided colon. Macroscopically, 68% (664) were G-LST lesions (30% (288) GH-LST, 39% (376) GM-LST), 19% (185) were NG-LST lesions (7% (63) pseudo-depressed, 13% (122) flat), and 12% (120) were protruding lesions. 49% (474) lesions had a macronodule >10 mm and 13% (126) had a depressed area (Paris-IIc). En-bloc resection was performed in 96% of the cases, with 87% resulting in an R0 resection (clear margins), and 81% of the resections being curative.

Histological examination revealed 2 (0.7%) of sessile serrated lesions, 444 (46%) low grade dysplasia, 221 (23%) high grade dysplasia, 179 (18%) intramucosal adenocarcinoma, 48 (5%) adenocarcinoma with submucosal invasion ≤1000 μm, 59 (6%) adenocarcinoma with submucosal invasion >1000 μm and 12 (1%) adenocarcinoma invading the muscularis propria.

Details of pathological results according to JNET classification or CONECCT classification are shown in *Table 1*.

Table 1: Pathological results according to the JNET or CONECCT classifications

Classification	n	Histological findings				
		SSL	LGD	HGD	SM-s	SM-d, T2
JNET Classification						
Type 2A	608	9	350	218	16	15
Type 2B	335	-	92	174	32	37
Type 3	29	-	2	8	-	19
CONECCT classification						
CONECCT IIA	226	5	172	46	3	-
CONECCT IIC	717	4	270	346	45	52
CONECCT III	29	-	2	8	-	19

Performance of the JNET classification (Table 2)

The PPV (for each type of JNET classification based on pathological diagnosis) was 58% (350/608) for type 2A predicting LGD, 61% (206/335) for type 2B predicting at least HGD, 21% (69/335) for type 2B predicting SMIC, 10% (32/335) for type 2B predicting superficial SMIC, 66% (19/29) for type 3 predicting at least SMIC.

The NPV for type 2B was 95% (577/608) for predicting SMIC, 97% (621/637) for predicting superficial SMIC. The sensitivity was 69% (69/100) for type 2B for predicting SMIC and 67% (32/48) for type 2B predicting superficial SMIC.

The false negative rate (FNR) of JNET 2B (probability of a true positive will test negative = probability of missing an SMIC with type 2B classification) was 31% (31/100) for predicting SMIC and 33% (16/48) for predicting superficial SMIC.

Performance of the CONECCT classification (combining JNET classification and macroscopic features associated with risk of submucosal cancer) (Table 2)

The PPV (of each type of CONECCT classification, as determined by pathological diagnosis) was 76% (172/226) for CONECCT IIA predicting LGD, 55% (391/717) for CONECCT IIC predicting at least HGD, 14% (97/717) for CONECCT IIC predicting SMIC, 6% (45/717) for CONECCT IIC predicting superficial SMIC.

The NPV for type IIC was 99% (253/255) for type IIC predicting SMIC and 99% (252/255) for type IIC predicting superficial SMIC.

The sensitivity was 97% (97/100) for type IIC for predicting SMIC and 94% (45/48) for type IIC for predicting superficial SMIC.

The FNR (probability of a true positive will test negative = probability of missing a SMIC with type IIC classification) was 3% (3/100) for predicting SMIC and 6% (3/48) for predicting superficial SMIC. Regarding these 3 submucosal carcinoma missed by the CONECCT classification, all were LST-GH; 2 were in the right colon and 1 in the rectum.

Table 2: Performance of the JNET and CONECCT classifications

JNET classification	Sensitivity % (CI 95%)	Specificity % (CI 95%)	PPV % (CI 95%)	NPV % (CI 95%)	Accuracy % (CI 95%)	FPR % (CI 95%)	FNR % (CI 95%)
Type 2A (LGD vs others)	79 (75-82) (350/444)	51 (47-55) (270/444)	58 (54-61) (350/608)	74 (70-79) (270/364)	64 (61-67) (620/972)	49 (45-53) (258/528)	21 (17-25) (94/444)
Type 2B (HGD vs others)	46 (41-51) (206/448)	75 (72-79) (395/524)	61 (56-67) (206/335)	62 (58-66) (395/637)	62 (59-65) (601/972)	25 (21-28) (129/524)	54 (49-59) (242/448)
Type 2B (JNET III excluded) (all SMICs vs others)	69 (59-77) (69/100)	68 (65-71) (577/843)	21 (16-25) (69/335)	95 (93-97) (577/608)	69 (66-71) (646/943)	32 (28-35) (266/843)	31 (22-40) (31/100)
Type 2B (SM-s vs others)	67 (52-78) (32/48)	67 (64-70) (621/924)	10 (6-13) (32/335)	97 (96-99) (621/637)	67 (64-70) (653/972)	33 (30-36) (303/924)	33 (21-46) (16/48)
Type 3 (SM-d vs others)	27 (18-38) (19/71)	99 (98-99) (891/901)	66 (48-83) (19/29)	94 (93-96) (891/943)	94 (92-95) (910/972)	1 (0-2) (10/901)	73 (63-83) (52/71)
CONECCT classification	Sensitivity % (CI 95%)	Specificity % (CI 95%)	PPV % (CI 95%)	NPV % (CI 95%)	Accuracy % (CI 95%)	FPR % (CI 95%)	FNR % (CI 95%)
CONECCT IIA (LGD vs others)	39 (37-46) (172/444)	90 (86-92) (474/528)	76 (71-82) (172/226)	64 (61-68) (474/746)	67 (64-70) (646/972)	10 (8-13) (54/528)	61 (54-63) (272/444)
CONECCT IIC (HGD vs others)	87 (84-90) (391/448)	38 (34-42) (198/524)	55 (51-58) (391/717)	78 (73-83) (198/255)	61 (58-64) (589/972)	62 (58-66) (326/524)	13 (10-16) (57/448)
CONECCT IIC (CONECCT III excluded) (all SMICs vs others)	97 (91-99) (97/100)	27 (24-30) (223/843)	14 (11-16) (97/717)	99 (97-100) (253/255)	34 (30-37) (310/943)	74 (71-76) (620/843)	3 (0-6) (3/100)
CONECCT IIC (SM-s vs others)	94 (82-98) (45/48)	27 (25-30) (252/924)	6 (5-8) (45/717)	99 (98-100) (252/255)	31 (28-33) (297/972)	73 (70-76) (672/924)	6 (0-13) (3/48)

Top: Values are percent with 95% confidence intervals in parentheses. Below: number of lesions for clinical relevance.

Table 3: Covert and overt carcinoma

	Overt carcinoma	Covert carcinoma	P value
Patient characteristics			
Number, n	79	33	
Male gender, n (%)	52 (66)	18 (55)	0.261
Age (years) median (IQR)	71 (77-65)	68 (71-62)	0.051
Lesions characteristics			
Number, n	79	33	
Large diameter (cm), median (IQR)	4 (3-6)	5 (6-3)	0.856
Small diameter (cm), median (IQR)	3 (2-5)	4 (5-2)	0.931
Depth of submucosal infiltration (mm), median (IQR)	1120 (480-2200)	900 (390-1970)	0.729
Width of submucosal infiltration (mm), median (IQR)	4.7 (2.9-8.6)	2.4 (1.0-7.7)	0.096
Location, n (%)			0.250
Rectum	44 (56)	13 (39)	
Sigmoid colon	9 (11)	8 (24)	
Descending colon	6 (8)	1 (3)	
Transverse colon	2 (3)	1 (3)	
Ascending colon	18 (23)	10 (30)	
Characterization data, n (%)			
NG-LST	17 (22)	4 (12)	0.298
Macronodule >10 mm	53 (67)	26 (79)	0.216
Paris			0.032
0-Is	9 (11)	7 (21)	
0-IIa	8 (10)	3 (9)	
0-Is + 0-IIa	29 (37)	16 (48)	
Presence of 0-IIc component	30 (38)	3 (9)	0.003
0-Ip	3 (4)	3 (9)	
0-IIb	0	1 (3)	
Macroscopic type			0.621
GM-LST	39 (49)	16 (48)	
GH-LST	9 (11)	3 (9)	
NG-LST pseudo-depressed	10 (12)	2 (6)	
NG-LST flat	7 (9)	2 (6)	
Protruding lesion	14 (18)	10 (12)	
Buried carcinoma	25 (32)	10 (30)	0.889
ESD procedure, n (%)			
En-bloc resection	79 (100)	32 (97)	0.295
R0 resection	59 (74)	28 (84)	0.239
Curative	24 (30)	11 (33)	0.759
Lateral margins	74 (93)	29 (88)	0.413
Deep margins	64 (81)	29 (87)	0.385

Table 4: Buried and non-buried carcinoma

	Non-buried carcinoma	Buried carcinoma	P value
Patient characteristics			
Number, n (%)	77 (69)	35 (31)	
Male gender, n (%)	50 (65)	20 (57)	0.430
Age (years) median (IQR)	70 (66 -76)	67 (59 - 75)	0.197
Lesions characteristics			
Number, n	77	35	
Large diameter (cm), median (IQR)	4 (3 - 6)	5 (4 - 7)	0.060
Small diameter (cm), median (IQR)	3 (2 - 5)	4 (3 - 5)	0.135
Depth of submucosal infiltration (□m), median (IQR)	1130 (450 - 2400)	1075 (385 - 1750)	0.279
Width of submucosal infiltration (mm), median (IQR)	5 (3 - 10)	2.8 (1 - 5)	0.004
Location, n (%)			0.67
Rectum	37 (48)	20 (57)	
Sigmoid colon	12 (16)	5 (14)	
Descending colon	4 (5)	3 (9)	
Transverse colon	2 (3)	1 (3)	
Ascending colon	22 (29)	6 (17)	
Characterization data, n (%)			
NG-LST	18 (23)	3 (9)	0.072
Macronodule >10 mm	47 (61)	32 (91)	0.001
Paris			0.270
0-Is	9 (12)	7 (20)	
0-IIa	10 (13)	1 (3)	
0-Is + 0-IIa	27 (35)	18 (51)	
Presence of 0-IIc component	26 (34)	7 (20)	0.139
0-Ip	4 (5)	2 (6)	
0-IIb	1 (1)	0	
Macroscopic type			0.014
GM-LST	33 (43)	22 (63)	
GH-LST	12 (16)	0	
NG-LST pseudo-depressed	10 (13)	2 (6)	
NG-LST flat	8 (10)	1 (3)	
Protruding lesion	14 (18)	10 (29)	
ESD procedure, n (%)			
En-bloc resection	76 (99)	35 (100)	1.000
R0 resection	58 (75)	29 (83)	0.375
Curative	21 (27)	14 (40)	0.178
Lateral margins	70 (91)	33 (94)	0.433
Deep margins	62 (81)	21 (60)	0.089

Submucosal cancer analysis

Covert carcinoma (Table 3)

Of the 112 submucosal cancers, there were 33 lesions with covert carcinoma. The median total lesion size was 5 cm with no significant difference between lesions with covert and overt carcinoma. There was also no significant difference in location or presence of a macronodule between these two groups. 16 lesions (48%) of covert carcinoma were GM-LST and 10 lesions (12%) were protruding lesions, there was no significant difference between the two groups. Significantly more overt carcinoma contained a demarcated depression area (Paris 0-IIc) (30 (38%) vs 3 (9%) $p= 0.003$). We did not find any difference between covert and overt carcinoma regarding the depth of submucosal invasion. However, the width of submucosal invasion was 2 times less (2.4 mm vs 4.7 mm), but this result did not reach statistical significance ($p= 0.096$).

Buried carcinoma (Table 4)

Of the 112 submucosal cancers, 35 lesions were classified as buried carcinoma, defined as the presence of SMICs, more than 0.5mm from the surface with only non-tumor cells (LGD or HGD) are observed facing the submucosal invasion. There was no significant difference between buried and non-buried submucosal carcinoma according to size, location, or submucosal depth. Buried carcinoma was significantly associated with the presence of a macronodule (32 (91%) vs 47 (61%), $p< 0.01$). The width of submucosal infiltration was significantly larger in non-buried carcinoma than in buried carcinoma ($p= 0.004$). No link was observed between buried carcinoma and covert carcinoma (Table 4).

VII.4. Discussion

Optical diagnosis is the essential step in all guidelines to choose the best treatment between piecemeal resection, en-bloc endoscopic resection or surgery in case of large superficial colorectal lesions. Vascular and pit pattern analysis using the JNET classification is the recommended strategy to stratify the submucosal cancer risk and choose the right resection strategy. Our study is a large western cohort analyzing the performance of JNET on these specific large superficial lesions. The JNET 2B subclass is the key to decide between PM-EMR and ESD for lesions larger than 20 mm according to guidelines. The sensitivity of JNET 2B was less than 50% whether for predicting HGD to superficial SMIC, and 67% for predicting superficial SMIC. The FNR was 33% for superficial SMIC and 31% for all SMIC. This data has a huge clinical impact as it means that all these SMIC would have been missed using JNET and would have been under or overtly treated.

To date, only one Japanese study has focused on the performance of JNET on large LSTs, involving 172 LSTs with only 10 submucosal cancers, which is insufficient to analyze the performance of JNET classification in this setting. They reported a sensitivity of 61.5% for predicting HGD to superficial SMIC (47). All the other literature of validation of JNET is resumed in *Table 2 Supplementary*. Our results are consistent with the literature for JNET 2B performance with a sensitivity that varies between 40% to 80% (31,32,38,44–52). A recent meta-analysis (48) reported a sensitivity of 56% for JNET 2B for predicting HGD to superficial SMIC. The difference results can be explained by the different methodology of these studies. Unlike ours, most of them used still prerecorded images of the area of interest and most of the JNET evaluation was done by a consensus of several physicians. Moreover, the lesions involved were less than 10 mm, which simplifies the ability to identify pit and vascular pattern abnormalities. Our study is a real-life study, with real-time evaluation just before the resection

by the physician who performed the resection. In addition, with a mean size of more than 5 cm, it is impossible to analyze every pit and vessel. These differences may explain the slight difference in the performance between the meta-analysis and in our study. However, both results are unsatisfactory in terms of performance with a sensitivity far from the validated threshold of the ASGE guidelines (55).

Adding macroscopic criteria to the JNET classification (using the CONECCT classification) significantly improves the performance of the optical diagnosis. The sensitivity reaches 94% with an NPV of 99% to predict superficial SMIC when the lesion is classified as CONECCT IIC. Only 3 (6%) superficial SMIC are missed and classified as CONECCT IIA with a risk of undertreatment. Interestingly, the FNR of CONECCT IIC for predicting HGD to superficial SMIC decreases to only 13% with a sensitivity of 87%, meaning that the risk of missing a lesion harboring HGD or superficial SMIC is much lower than when using the JNET classification alone (54%). Macroscopic criteria have been reported to consider the risk of covert carcinoma in large lesions. Our study confirms their importance in the strategy of optical diagnosis of large lesions to decide the best treatment, which is the goal of the physician in charge of large lesions.

Until now, covert carcinoma was thought to be associated with buried carcinoma not visible on the surface, particularly in lesions with big nodules. Our study is the first to accurately analyze the cause of covert carcinoma with a second reading of all pathological specimens with SMIC and comparison between covert carcinoma and buried carcinoma. No link was found between these two entities. Our main hypothesis is that covert carcinoma is missed carcinoma by the physician due to the size of the lesion, the smaller size of the submucosal infiltration, or a particular location that may preclude a complete analysis of all lesion patterns. In addition to the low performance of JNET 2B in the literature, even in small lesions, we can imagine that a non-negligible rate of high-risk lesions harbor no visible abnormality.

What are the clinical implications of these results? Our results need to be linked to the resection strategy of large superficial colorectal lesions. If, like us, the aim is to avoid any undertreatment of SMIC, the CONECCT classification, which combines the JNET classification and macroscopic criteria, should be used. It increases sensitivity but obviously decreases specificity and PPV, which in clinical practice means that it increases the number of ESDs and decreases the number of PM-EMRs. In our study, 74% of lesions are classified as CONECCT IIC and would have been referred to ESD if a selective strategy using CONECCT had been applied. At a time when an increasing number of advanced SMIC are considered potentially curable by endoscopic en-bloc resection (7,56), this strategy should become the reference for us.

If the aim is to reserve ESD for SMIC and reduce ESD for benign lesions, a classification with high specificity and high PPV should be used. Currently, no such classification exists with the available imaging modalities. The individual risk of SMIC of each lesion type according to granular or non-granular shape, presence, and size of the macronodule, presence of a depressed area and presence of a JNET 2B area (see *Supplementary Figure 3*) should be known. The accepted threshold of SMIC (5%? 10%?) that will be undertreated by PM-EMR must be decided by the physician and honestly explained to the patient.

For a team proposing ESD for all large superficial lesions, the optical diagnosis phase is much simpler. As all these lesions require endoscopic resection, except for clearly deep SMICs, the aim is to identify a JNET 3 area. If no JNET 3 area is identified (usually on the big nodule or within a depressed area), en-bloc resection by ESD is performed and a perfect pathological

analysis will confirm curative resection. JNET 3 has a very good specificity (99%) and a very low FPR (1%) in our study as well as in the literature, and a much better inter- and intra-observer agreement in the literature.

This “resect and discuss strategy” considers that ESD for large benign lesions should not be considered as overtreatment. Considering the advantages of ESD over PM-EMR (perfect pathological analysis, cure of superficial SMIC and some low-risk deep SMIC, no need for early follow-up colonoscopy in case of R0 resection) and the results obtained by expert Western teams with appropriate training, using modern devices and traction strategies (procedure time less than 1 hour, outpatient management, less than 1% of surgery for adverse events (57), ESD should no longer be considered as an overtreatment of large benign lesions when the technique is well mastered.

A recent Japanese study (58) showed that NG-LSTs regularly harbor multiple areas of submucosal cancer in the same specimen, justifying ESD for this subgroup. Our study did not confirm this finding; rather, only two lesions showed two distinct areas of submucosal infiltration in the same specimen, and both were G-LSTs. A biological difference between Japanese and Western patients, or selection bias could, explain this discrepancy.

The strengths of this study are the number of lesions involved, and the number of submucosal cancers. Only an Australian study on this topic has included more lesions in the Western literature; however, the lesions were treated by PM-EMR (39). Having only en-bloc resections by ESD in this study, allows perfect confidence in the pathological analysis, which is the diagnostic gold standard for assessing the performance of optical diagnosis classification. All submucosal cancers underwent a double pathological reading by two expert pathologists in the field of superficial gastrointestinal tumors, who analyze all ESD samples at our referral hospital. Finally, the 10-year inclusion period, which could be considered long, was not contaminated by technological advances that could bias our results. Our study is also the first to show no link between covert and buried carcinoma, and to suggest that covert carcinoma is in fact of missed carcinoma.

The absence of magnification could be considered a limitation, but colonoscopes with magnification are not very common in the West and are not used for ESD. Furthermore, a recent Japanese paper (38) showed only a small benefit of magnification for the JNET 3 subgroup (accuracy 81.3% vs 77.9%, sensitivity 47.4% vs 42.4%, specificity 98.2% vs 95.7%). The sensitivity and specificity of JNET 2B to predict HGD to superficial SMIC using magnification were 44.9% and 74%, respectively (46% and 75% in our study). The second limitation is the absence of an image database of all areas of interest that could have benefited from a second analysis to confirm the absence of suspicious areas in lesions classified as covert carcinoma. However, this study is a real-life study with real-time assessment. This real-time diagnosis is one of the specificities of endoscopic resection of superficial lesions, as physicians must perform the optical diagnosis and endoscopic resection in real-time during the same procedure.

In conclusion, the JNET classification has a low diagnostic accuracy for predicting submucosal cancer risk in large superficial colorectal lesions and for deciding on en-bloc endoscopic treatment with ESD. If a selective ESD and PM-EMR strategy is used according to submucosal cancer risk, the CONECCT classification, which combines the JNET classification and macroscopic risk criteria (macronodules and depressions), should be preferred to avoid undertreatment of SMIC. New tools, including artificial intelligence, need to be developed to improve and simplify histological prediction of large superficial colorectal lesions.

Références bibliographiques

1. Vosko S, Bourke MJ. Gross morphology predicts the presence and pattern of invasive cancer in laterally spreading tumors: Don't overlook the overview! *Gastrointest Endosc.* nov 2020;92(5):1095-7.
2. Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, Terasaki M, Takata S, Oka S, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol.* juin 2012;27(6):1057-62.
3. Kudo S et al, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc.* oct 2008;68(4 Suppl):S3-47.
4. Oka S, Tanaka S, Kanao H, Oba S, Chayama K. Therapeutic strategy for colorectal laterally spreading tumor. *Dig Endosc.* juill 2009;21 Suppl 1:S43-46.
5. Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Kushima R, Parra-Blanco A, et al. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy.* mai 2016;48(5):456-64.
6. Brule C, Pioche M, Albouys J, Rivory J, Geyl S, Legros R, et al. The COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment classification for identification of large laterally spreading lesions lacking submucosal carcinomas: A prospective study of 663 lesions. *United European Gastroenterology Journal.* 2022;10(1):80-92.
7. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* juin 2022;54(6):591-622.
8. Selves J, Terris B, Cazals-Hatem D, Fléjou JF. [Guidelines for the management of malignant colo-rectal polyps (pTis and pT1) treated by endoscopic resection]. *Ann Pathol.* déc 2018;38(6):331-7.
9. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* sept 2017;30(9):1299-311.
10. Belderbos TDG, Leenders M, Moons LMG, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* mai 2014;46(5):388-402.
11. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. « Underwater » EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc.* mai 2012;75(5):1086-91.
12. Tziatzios G, Gkolfakis P, Triantafyllou K, Fuccio L, Facciorusso A, Papanikolaou IS, et al. Higher rate of en bloc resection with underwater than conventional endoscopic mucosal resection: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* août 2021;53(8):958-64.
13. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. 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.* mars 2015;81(3):583-95.

14. Byeon JS, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Myung SJ, Yang SK, et al. Endoscopic submucosal dissection with or without snaring for colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc.* nov 2011;74(5):1075-83.
15. Wu X, Ye C, Cao Z, Hu X, Pan W, Jing J. Comparison of the Effectiveness and Safety of Different Methods of Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis.* 2022;40(6):796-809.
16. Peery AF, Cools KS, Strassle PD, McGill SK, Crockett SD, Barker A, et al. Increasing Rates of Surgery for Patients With Nonmalignant Colorectal Polyps in the United States. *Gastroenterology.* avr 2018;154(5):1352-1360.e3.
17. Peery AF, Shaheen NJ, Cools KS, Baron TH, Koruda M, Galanko JA, et al. Morbidity and mortality after surgery for nonmalignant colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* janv 2018;87(1):243-250.e2.
18. Ma C, Teriaky A, Sheh S, Forbes N, Heitman SJ, Jue TL, et al. Morbidity and Mortality After Surgery for Nonmalignant Colorectal Polyps: A 10-Year Nationwide Analysis. *Am J Gastroenterol.* nov 2019;114(11):1802-10.
19. Lafeuille P, Fenouil T, Bartoli A, Yzet C, Lambin T, Rivory J, et al. Green-colored areas in laterally spreading tumors on narrow-band imaging: a future target for artificial-intelligence-assisted detection of malignancies? *Endoscopy.* mai 2022;54(5):E215-6.
20. Ueda T, Morita K, Koyama F, Teramura Y, Nakagawa T, Nakamura S, et al. A detailed comparison between the endoscopic images using blue laser imaging and three-dimensional reconstructed pathological images of colonic lesions. *PLoS One.* 29 juin 2020;15(6):e0235279.
21. Workshop P in the P. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1 déc 2003;58(6):S3-43.
22. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* mars 2017;49(3):270-97.
23. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy.* avr 2001;33(4):367-73.
24. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's Capillary Pattern Classification for Narrow-Band Imaging of Early Colorectal Lesions. *Digestive Endoscopy.* 2011;23(s1):112-5.
25. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc.* oct 2013;78(4):625-32.
26. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut.* juin 2016;65(6):963-70.

27. Brule C, Pioche M, Albouys J, Rivory J, Geyl S, Legros R, et al. The COlorectal NEoplasia Endoscopic Classification to Choose the Treatment classification for identification of large laterally spreading lesions lacking submucosal carcinomas: A prospective study of 663 lesions. *United European Gastroenterol J.* févr 2022;10(1):80-92.
28. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc.* juill 2016;28(5):526-33.
29. Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, Hirano D, Tamaru Y, Ninomiya Y, et al. Clinical impact and characteristics of the narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Gastrointestinal Endoscopy.* 1 avr 2017;85(4):816-21.
30. Kato M, Abe K, Kubosawa Y, Sunata Y, Hirai Y, Hirata T, et al. Validation of treatment algorithm based on the Japan narrow-band imaging expert team classification for sub-centimeter colorectal polyps. *Endosc Int Open.* août 2018;6(8):E934-40.
31. Wang Y, Li WK, Wang YD, Liu KL, Wu J. Diagnostic performance of narrow-band imaging international colorectal endoscopic and Japanese narrow-band imaging expert team classification systems for colorectal cancer and precancerous lesions. *World J Gastrointest Oncol.* 15 janv 2021;13(1):58-68.
32. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J.* août 2019;7(7):914-23.
33. Bogie RMM, Veldman MHJ, Snijders LARS, Winkens B, Kaltenbach T, Masclee AAM, et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: a meta-analysis. *Endoscopy.* mars 2018;50(3):263-82.
34. ASGE Technology Committee. High-definition and high-magnification endoscopes. *Gastrointest Endosc.* déc 2014;80(6):919-27.
35. Togashi K, Konishi F, Ishizuka T, Sato T, Senba S, Kanazawa K. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum.* déc 1999;42(12):1602-8.
36. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, Kanda A, et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointest Endosc.* janv 2003;57(1):48-53.
37. Tung SY, Wu CS, Su MY. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol.* sept 2001;96(9):2628-32.
38. Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, et al. Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc.* sept 2018;30(5):642-51.
39. Burgess NG, Hourigan LF, Zanati SA, Brown GJ, Singh R, Williams SJ, et al. Risk Stratification for Covert Invasive Cancer Among Patients Referred for Colonic Endoscopic Mucosal Resection: A Large Multicenter Cohort. *Gastroenterology.* sept 2017;153(3):732-742.e1.

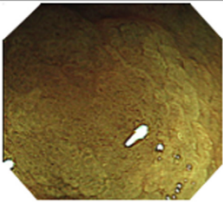
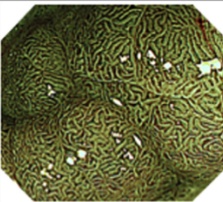
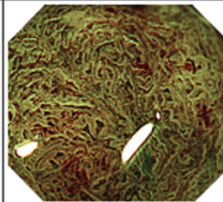
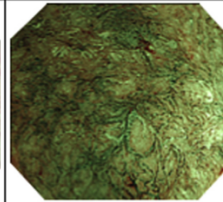
40. D'Amico F, Amato A, Iannone A, Trovato C, Romana C, Angeletti S, et al. Risk of Covert Submucosal Cancer in Patients With Granular Mixed Laterally Spreading Tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juill 2021;19(7):1395-401.
41. Bonniaud P, Jacques J, Lambin T, Gonzalez JM, Dray X, Coron E, et al. Endoscopic characterization of colorectal neoplasia with different published classifications: comparative study involving CONECCT classification. *Endosc Int Open.* janv 2022;10(1):E145-53.
42. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* déc 2003;58(6 Suppl):S3-43.
43. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc.* mai 2011;23 Suppl 1:112-5.
44. Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, Asakuma Y, Tribonias G, Nagai T, et al. Magnifying Narrow Band Imaging (NBI) for the Diagnosis of Localized Colorectal Lesions Using the Japan NBI Expert Team (JNET) Classification. *Oncology.* 2017;93 Suppl 1:49-54.
45. Sakamoto T, Takamaru H, Sekiguchi M, Yamada M, Matsuda T, Saito Y. Reliability of Japan Narrow-Band Imaging Expert Team Classification for the Diagnosis of Colorectal Neoplasms: A Pilot Study. *Digestion.* 2020;101(5):638-43.
46. Ito R, Ikematsu H, Murano T, Shinmura K, Kojima M, Kumahara K, et al. Diagnostic ability of Japan Narrow-Band Imaging Expert Team classification for colorectal lesions by magnifying endoscopy with blue laser imaging versus narrow-band imaging. *Endosc Int Open.* févr 2021;9(2):E271-7.
47. Huang SL, Tan WX, Peng Q, Zhang WH, Qing HT, Zhang Q, et al. Blue laser imaging combined with JNET (Japan NBI Expert Team) classification for pathological prediction of colorectal laterally spreading tumors. *Surg Endosc.* oct 2021;35(10):5430-40.
48. Zhang Y, Chen HY, Zhou XL, Pan WS, Zhou XX, Pan HH. Diagnostic efficacy of the Japan Narrow-band-imaging Expert Team and Pit pattern classifications for colorectal lesions: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2020;26(40):6279-94.
49. Minoda Y, Ogino H, Chinen T, Ihara E, Haraguchi K, Akiho H, et al. Objective validity of the Japan Narrow-Band Imaging Expert Team classification system for the differential diagnosis of colorectal polyps. *Dig Endosc.* sept 2019;31(5):544-51.
50. Sumimoto K, Tanaka S, Shigita K, Hayashi N, Hirano D, Tamaru Y, et al. Diagnostic performance of Japan NBI Expert Team classification for differentiation among noninvasive, superficially invasive, and deeply invasive colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc.* oct 2017;86(4):700-9.
51. Murano T, Ikematsu H, Shinmura K, Ito R, Minamide T, Sato D, et al. Endoscopic prediction of advanced histology in colorectal lesions sized <10 mm using the Japan Narrow-band imaging Expert Team classification. *Dig Endosc.* juill 2020;32(5):785-90.
52. Koyama Y, Fukuzawa M, Kono S, Madarame A, Morise T, Uchida K, et al. Diagnostic efficacy of the Japan NBI Expert Team classification with dual-focus magnification for colorectal tumors. *Surg Endosc.* juill 2022;36(7):5032-40.

53. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc.* janv 2020;32(2):219-39.
54. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology.* déc 2015;277(3):826-32.
55. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, Levin TR, Pohl H, Rastogi A, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* mars 2011;73(3):419-22.
56. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology.* juill 2022;163(1):174-89.
57. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* juill 2017;86(1):74-86.e17.
58. Ishigaki T, Kudo SE, Miyachi H, Hayashi T, Minegishi Y, Toyoshima N, et al. Treatment policy for colonic laterally spreading tumors based on each clinicopathologic feature of 4 subtypes: actual status of pseudo-depressed type. *Gastrointest Endosc.* nov 2020;92(5):1083-1094.e6.





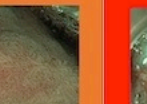
Annexes

Annexe 1 (Supplementary Figure 1) : The JNET and CONECCT classifications.

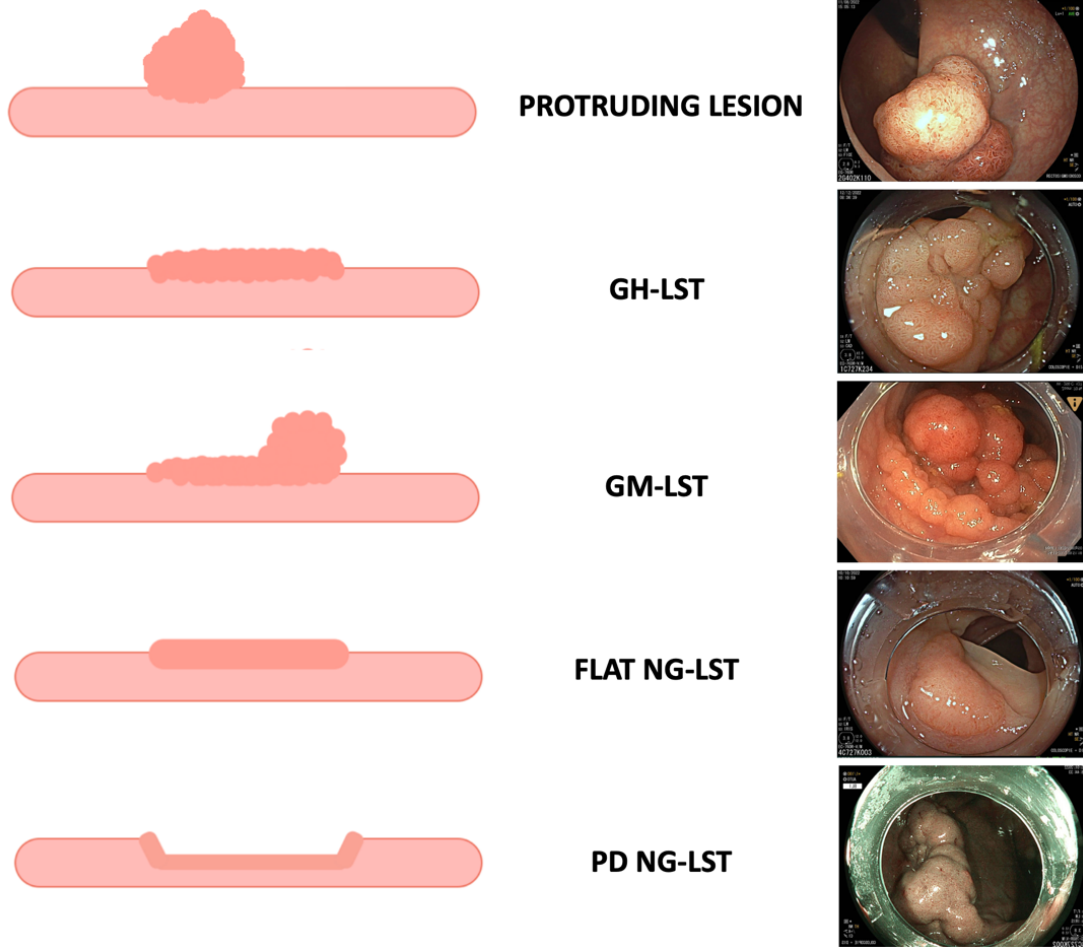
JNET

NBI	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	• Invisible ^{§1}	• Regular caliber • Regular distribution ^{§2} (meshed/spiral pattern)	• Variable caliber • Irregular distribution	• Loose vessel areas • Interruption of thick vessels
Surface pattern	• Regular dark or white spots • Similar to surrounding normal mucosa	• Regular (tubular/branched/papillary)	• Irregular or obscure	• Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low-grade intramucosal neoplasia ^{§4}	High-grade intramucosal neoplasia/ Superficial ^{§5} submucosal invasive cancer ^{§3}	Deep submucosal invasive cancer
Examples				

CONECCT

CONECCT v3.1	IH Hyperplastic polyp	IS Sessile serrated lesion (without dysplasia)	IIA Low-risk adenoma	IIC High-risk adenoma or superficial adenocarcinoma	III Deeply invasive adenocarcinoma
Location	Rectum or sigmoid	Colorectal	Colorectal	Colorectal	Colorectal
Macroscopic aspect	Often < 10 mm Paris IIa	Paris IIa or IIb Cloud aspect Unclear margins	Paris Ip, Is or IIa or « Valley sign »	Often IIC or nongranular LST or macronodule (> 10 mm) on a granular LST	Often III or IIC with a nodule in the depressed area Spontaneous bleeding
Color (virtual staining)	Light color or equivalent to the background	Variable Yellow mucus (red in VCE)	Darker than the background	Often dark	Heterogeneous, lighter or darker in an amorphous area
Vessels (virtual staining)	None or thin vessels across the lesion, not following the pits	Sometimes absent Through vascular network	Regular Following the pits	Irregular but persistent No avascular region	Irregular, large interrupted vessels or avascular area > 10 mm
Pits (virtual staining)	Round shape, whitish pits	Round shape Dark spots at the bottom of the pits	Elongated or branched crypts, cerebriform aspect	Irregular but persistent No amorphous area	Absent, amorphous, destroyed area > 10 mm (clear demarcation)
Resection method	No resection if < 5 mm	EN BLOC R0 if possible (Cold snare then discard if < 10 mm) PIECE MEAL if not		EN BLOC R0 (EMR or ESD)	Staging SURGERY
					

Annexe 2 (Supplementary Figure 2) : LST classification with endoscopic images



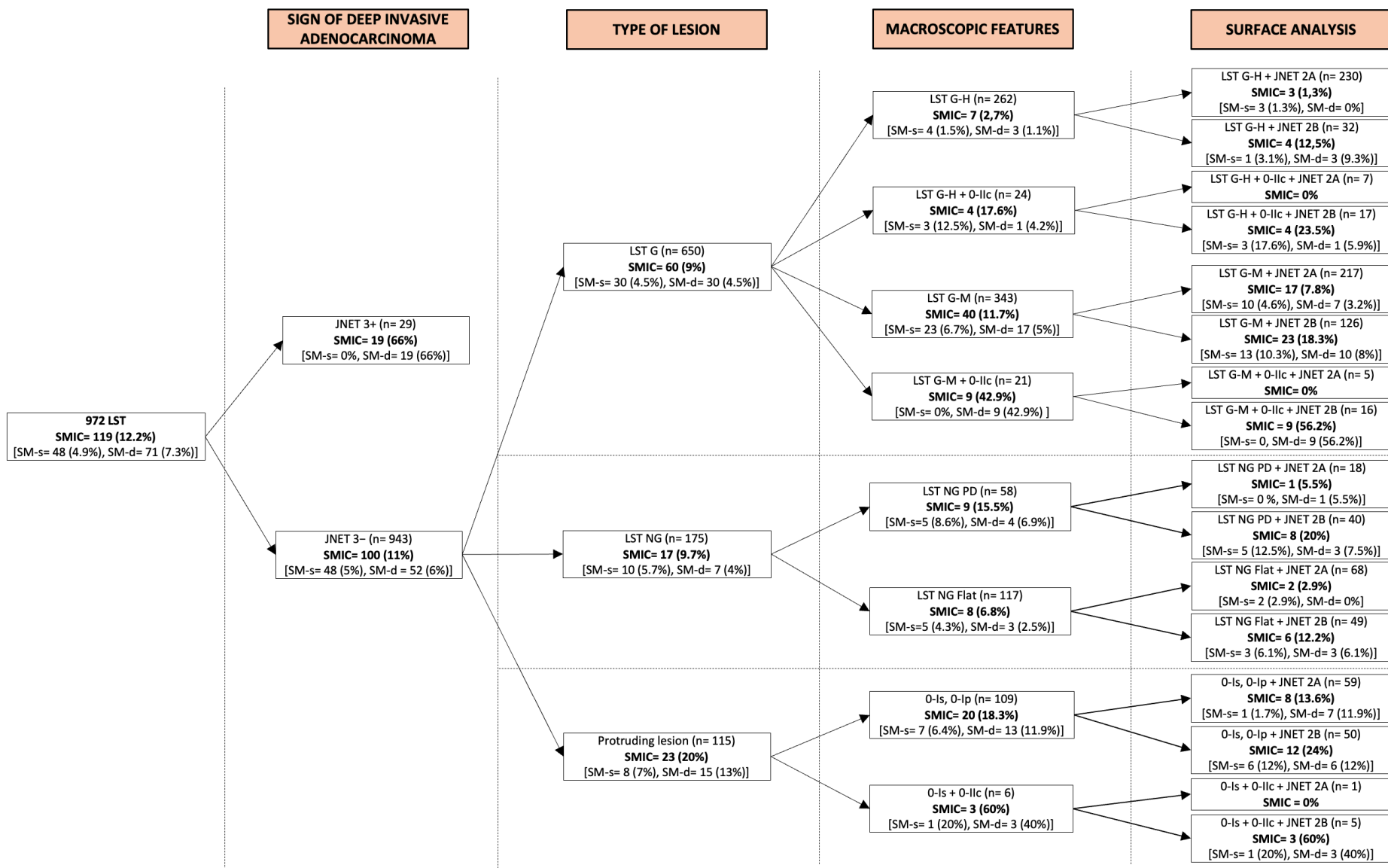
Annexe 3 (Supplementary Table 1) : Cohort characteristics

Patient characteristics	
Number, n	970
Male gender, n (%)	541 (56)
Age (years), median (IQR)	70 (63 - 75)
Lesions characteristics	
Number, n	972
Large diameter (cm), median (IQR)	57 (45 - 70)
Small diameter (cm), median (IQR)	45 (35 - 60)
Location, n (%)	
Rectum	346 (36)
Sigmoid colon	116 (12)
Descending colon	65 (7)
Transverse colon	63 (6)
Ascending colon	381 (39)
Characterization data, n (%)	
Macroscopic type	
GM-LST	376 (39)
GH-LST	288 (30)
NG-LST pseudo-depressed	63 (7)
NG-LST flat	122 (13)
Protruding lesion	120 (12)
Macronodule >10 mm	474 (49)
Paris	
0-Is	124 (13)
0-IIa	303 (31)
0-Is + 0-IIa	382 (39)
Presence of 0-IIc component	126 (13)
0-Ip	24 (2)
0-III	1 (0.1)
0-IIb	12 (1.2)
CONECCT	
CONECCT IIA	226 (23)
CONECCT IIC	717 (74)
CONECCT III	29 (3)
JNET	
JNET 2A	608 (63)
JNET 2B	335 (34)
JNET 3	29 (3)
ESD procedure, n (%)	
Duration procedure (min), median (IQR)	60 (IQR 38 - 95)
En-bloc resection	932 (96)
Intra-operative perforation	91 (9)
Post-operative bleeding	59 (7)
R0 resection	842 (87)
Curative	788 (81)
Histology, n (%)	
LGD	444 (46)
HGD	221 (23)
Tis	179 (18)
pT1a (sm, ≤ 1000 um)	48 (5)
pT1a (sm, > 1000 um)	59 (6)
pT2	12 (1)
Sessile-serrated lesion	2 (0.2)
Traditional serrated adenoma	7 (0.7)

Annexe 4 (Supplementary Table 2): Literature Review on Validation of the JNET Classification

Article title	Author, year	JNET	Results (%)					Lesion size, mm	Operator number, n	Real-time or images	Number of images, n
			Se	Sp	PPV	NPV	Accuracy				
<i>Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions</i>	Iwatate, 2018	Type 2B	45	74					25	Still endoscopic images	60
		Type 3	55	97							
<i>Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database</i>	Kobayashi, 2019	Type 2B	40	95	30	97	93	6	1	Real-time endoscopy	1402
		Type 3	43	100	100	98	98				
<i>Magnifying Narrow Band Imaging (NBI) for the Diagnosis of Localized Colorectal Lesions Using the Japan NBI Expert Team (JNET) Classification</i>	Komeda, 2017	Type 2B	76	90	67	93	87		3 (consensus)	Still endoscopic images	199
		Type 3	29	100	100	94	94				
<i>Diagnostic performance of Japan NBI Expert Team classification for differentiation among noninvasive, superficially invasive, and deeply invasive colorectal neoplasia</i>	Sumimoto, 2017	Type 2B	62	83	51	88	78	15	3	Still endoscopic images	2933
		Type 3	55	100	95	97	97				
<i>Diagnostic performance of narrow-band imaging international colorectal endoscopic and Japanese narrow-band imaging expert team classification systems for colorectal cancer and precancerous lesions</i>	Wang, 2021	Type 2B	54	84	31	92	82	14	3	Still endoscopic images	125
		Type 3	92	98	63	100	98				
<i>Reliability of Japan Narrow-Band Imaging Expert Team Classification for the Diagnosis of Colorectal Neoplasms: A Pilot Study</i>	Sakamoto, 2020	Type 2B	65	73	36	90	72	20	3	Still endoscopic images	246
		Type 3	57	99	95	92	92				
<i>Diagnostic ability of Japan Narrow-Band Imaging Expert Team classification for colorectal lesions by magnifying endoscopy with blue laser imaging versus narrow-band imaging</i>	Ito, 2021	Type 2B			42	98		8	2 (consensus)	Real-time endoscopy + Still endoscopic images	471 (NBI)
		Type 3			92	99					
<i>Blue laser imaging combined with JNET (Japan NBI Expert Team) classification for pathological prediction of colorectal laterally spreading tumors</i>	Huang, 2021	Type 2B	83	96	93	90	91	35	3 (consensus)	Still endoscopic images	172
<i>Objective validity of the Japan Narrow-Band Imaging Expert Team classification system for the differential diagnosis of colorectal polyps</i>	Minoda, 2021	Type 2B	80	86				13	11	Still endoscopic images	80
		Type 3	68	99							
<i>Endoscopic prediction of advanced histology in colorectal lesions sized <10 mm using the Japan Narrow-band imaging Expert Team classification</i>	Murano, 2021	Type 2B	28	100	73	99		4.7	2 (consensus)	Real-time endoscopy + Still endoscopic images	1472
<i>Diagnostic efficacy of the Japan NBI Expert Team classification with dual-focus magnification for colorectal tumors</i>	Koyama, 2022	Type 2B	39	98	45	97	95	8	3	Still endoscopic images	557
		Type 3	83	99	50	100	99				

Annexe 5 (Supplementary Figure 3) : Individual risk of SMIC of each type of lesion



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.



LA CLASSIFICATION JNET SUFFIT-ELLE POUR ÉVALUER LE RISQUE DE CANCER SOUS-MUQUEUX DES LÉSIONS COLORECTALES SUPERFICIELLE DE GRANDE TAILLE : ANALYSE D'UNE COHORTE PROSPECTIVE DE 972 LÉSIONS

Introduction : La caractérisation endoscopique vise à prédire l'histologie d'une lésion et donc le risque de cancer. La classification JNET (Japan NBI Expert Team) est la classification proposée par les guidelines pour déterminer l'approche thérapeutique optimale entre EMR, ESD ou chirurgie. Cependant, elle n'a pas été évaluée dans les grandes lésions d'extension latérale (LST).

Méthodes : Étude observationnelle prospective monocentrique incluant tous les patients adressés au CHU de Limoges, entre janvier 2017 et décembre 2022, pour une résection endoscopique de lésions de plus de 20 mm. L'objectif principal était la précision diagnostique de la classification JNET pour la prédiction histologique des grandes lésions d'extension latérale (> 20 mm). L'objectif secondaire était d'évaluer la performance combinée de la classification JNET et des critères macroscopiques péjoratifs (macronodule > 1 cm, zone Paris 0-IIc, zone JNET 2B, LST-NG) également appelée classification CONECCT.

Résultats : La Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et taux de faux négatifs (TPN) étaient respectivement de 46%, 75%, 61%, 62% et 54% pour JNET 2B, et de 87%, 38%, 55%, 78% et 13% pour CONECCT IIC pour prédire de la dysplasie de haut grade au SMIC superficiel, et étaient de 67%, 67%, 10%, 97% et 33% pour JNET 2B, et de 97%, 27%, 14%, 99% et 3% pour prédire le SMIC superficiel. Aucun lien n'a été identifié entre le carcinome caché (cancer sous-muqueux sans anomalie délimitée visible lors du diagnostic optique = JNET 2A) et le carcinome enfoui (présence de SMIC à plus de 0,5 mm de la surface où seules des cellules non tumorales sont identifiées (LGD ou HGD)).

Conclusion : La classification JNET a une faible précision diagnostique pour prédire le risque de cancer sous-muqueux pour les grandes LST. Si une stratégie sélective d'ESD et de PM-EMR est appliquée en fonction du risque de cancer sous-muqueux, la classification CONECCT devrait être privilégiée pour éviter un traitement insuffisant du SMIC.

Mots-clés : caractérisation endoscopique, dissection sous-muqueuse, grande lésion d'extension latérale

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF JNET CLASSIFICATION FOR LARGE COLORECTAL LATERALLY SPREADING LESIONS TREATED BY ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION: A LARGE WESTERN COHORT STUDY.

Introduction: Endoscopic characterization aims to predict the histology of a lesion and thus the risk of cancer. The JNET (Japan NBI Expert Team) classification is the classification proposed by guidelines to select the optimal therapeutic approach between EMR, ESD or surgery but has not been evaluated in large laterally spreading lesions.

Methods: Prospective, single-center, observational study including all patients referred to the University Hospital of Limoges, between January 2017 and December 2022, for endoscopic resection of a lesion larger than 20 mm. The primary outcome was the diagnostic accuracy of the JNET classification for histological prediction of large laterally spreading lesions (>20 mm). Secondary objective was to assess the combined performance of the JNET classification and pejorative macroscopic criteria (macronodule >1cm, Paris 0-IIc area, JNET 2B area, NG-LST), also called CONECCT classification.

Results: Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and false negative rate (FNR) were respectively 46%, 75%, 61%, 62% and 54% for JNET 2B and 87%, 38%, 55%, 78%, and 13% for CONECCT IIc for predicting high-grade dysplasia to superficial SMIC and 67%, 67%, 10%, 97%, and 33% for JNET 2B and 97%, 27%, 14%, 99% and 3% for predicting superficial SMIC. No link was found between covert carcinoma (submucosal cancer without demarcated abnormalities seen during optical diagnosis = JNET 2A) and buried carcinoma (presence of SMICs, more than 0.5mm from the surface where only non-tumoral cells are identified (LGD or HGD)).

Conclusion: The JNET classification has a low diagnostic accuracy for predicting the risk of submucosal cancer in large LST. If a selective ESD and PM-EMR strategy is applied according to submucosal cancer risk, the CONECCT classification should be preferred to avoid undertreatment of SMIC.

Keywords : endoscopic characterization, submucosal carcinoma, ESD.

