



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE

Traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des cancers superficiels de l'œsophage

Décembre 2018

Ce rapport d'évaluation technologique, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Résumé

► Objectif

L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la technique de dissection sous-muqueuse (DSM) dans le cadre du traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage jugé à faible risque d'envahissement ganglionnaire, en comparaison à la chirurgie (œsophagectomie) et à la mucosectomie, afin de statuer sur la pertinence de sa prise en charge par la collectivité.

► Méthode

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport est fondée sur l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique et sur le recueil de la position argumentée des professionnels de santé ainsi que d'une association de patients en tant que parties prenantes. Une recherche bibliographique a été réalisée entre janvier 2007 et avril 2018, puis une veille a été conduite jusqu'en septembre 2018. Les parties prenantes ont été sollicitées en octobre 2018.

► Résultats

Dix-sept publications ont été analysées pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la DSM comparée à la chirurgie et à la mucosectomie dont un rapport d'évaluation technologique, cinq revues systématiques de la littérature avec méta-analyses et dix études publiées entre 2012 et 2018 ; seule une étude randomisée contrôlée a été publiée (en 2017).

L'analyse de la littérature a montré que les études disponibles et celles incluses dans les méta-analyses sont majoritairement de type rétrospectif et/ou non comparatives, à risque élevé de biais et ayant inclus des populations hétérogènes. Par ailleurs, la majorité des études incluses sont asiatiques, avec des caractéristiques de patients (ou de lésions), des modalités de prise en charge et d'expérience de l'équipe pouvant être différents ; l'extrapolation des résultats de ces études asiatiques à la pratique française peut ne pas être pertinente.

Les données (très restreintes) sur la survie globale à cinq ans (critère principal de l'efficacité) semblent indiquer qu'il n'existe pas de différence significative entre la DSM et l'œsophagectomie. Aucune publication comparant la survie globale des patients traités par la DSM et la mucosectomie n'a été identifiée. L'évaluation des critères secondaires d'efficacité semble montrer que le risque de récurrence semble être moins important avec la DSM comparée à la mucosectomie quand la taille des lésions d'un carcinome superficiel épidermoïde dépasse 20 mm de diamètre ; aucune donnée de la littérature comparant le taux de récurrence post-DSM et post-œsophagectomie n'est disponible quel que soit le type histologique du cancer superficiel de l'œsophage. En termes d'efficacité technique, les taux de résection en bloc, de résection complète et de résection curative semblent être plus importants avec la DSM comparée à la mucosectomie sur les lésions de type carcinome épidermoïde superficiel. Les résultats des études sur la qualité de vie ne permettent pas de tirer des conclusions précises. Tous ces résultats doivent néanmoins être interprétés en tenant compte des limites méthodologiques citées précédemment.

Les résultats sur la mortalité liée à la technique (critère principal de la sécurité), ainsi que sur les complications liées à l'acte (dont les plus fréquentes sont la perforation, la sténose et le saignement ou hémorragie) ne permettent pas d'émettre des conclusions précises et formelles. Les données ont été rapportées de manière descriptive, elles sont issues d'études de faible niveau de preuve, incluant souvent un nombre limité de patient (pour des événements attendus rares) avec une durée de suivi souvent assez courte des patients. Le degré de sévérité des complications a été rarement spécifié ou a été rapporté de manière hétérogène, ne permettant pas faire de comparaisons. Une sous-estimation de la fréquence des complications ne peut être exclue.

En considérant le faible niveau de preuve des données de la littérature disponible, il n'apparaît pas possible d'émettre des conclusions précises et formelles sur la supériorité ni sur la non-infériorité de la DSM comparée à la chirurgie ou à la mucosectomie.

Cependant, il a été souligné par les parties prenantes que dans le cadre du traitement d'un cancer encore au stade superficiel et à faible risque d'envahissement ganglionnaire, l'un des avantages majeurs de la DSM par rapport à la chirurgie est la préservation de l'organe qui permet d'éviter les séquelles fonctionnelles liées à l'exérèse chirurgicale. Comparée à la mucosectomie, la DSM permet une résection en bloc des lésions et par conséquent une analyse anatomopathologique précise des pièces réséquées qui est une phase déterminante de la prise en charge du patient. La DSM permet par ailleurs l'accès à un traitement de résection oncologique chez les patients présentant des contre-indications à la chirurgie. En ce qui concerne les complications survenant au cours de l'acte, les parties prenantes ont indiqué qu'elles pourraient être traitées dans la majorité des cas par voie endoscopique. La durée d'hospitalisation semble être moins longue comparée à la chirurgie. Il a également été souligné que le maintien d'une surveillance est justifié que cela soit après une DSM ou une œsophagectomie en raison des risques de survenue des récidives locales et des lésions métachrones.

Les conditions optimales de réalisation de la DSM ont été bien définies en partie dans la littérature et surtout par les parties prenantes sollicitées dans le cadre de cette évaluation. Toutes les décisions sur la prise en charge du patient devraient être prises dans un cadre pluridisciplinaire (RCP¹). Si les opérateurs devaient avoir recours à la DSM pour le traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage jugé à faible risque d'envahissement ganglionnaire, l'acte devrait être, selon les préconisations des parties prenantes, réalisé dans des conditions définies, notamment par un opérateur bien formé et expérimenté dans un « centre de référence » ou un « centre expert » car il est considéré comme une technique complexe.

► Conclusion

Les données de la littérature disponibles ne permettent donc pas d'émettre des conclusions précises et formelles sur la supériorité ni sur la non-infériorité de la DSM comparée à la chirurgie ou à la mucosectomie. Cependant, un des avantages majeurs de la DSM par rapport à la chirurgie, qui a été souligné par les parties prenantes est la préservation de l'organe qui permet d'éviter les séquelles fonctionnelles liées à l'exérèse chirurgicale, en particulier pour un cancer encore au stade superficiel et à faible risque d'envahissement ganglionnaire. Comparée à la mucosectomie, l'autre alternative endoscopique, la DSM permet une résection en bloc des lésions et par conséquent une analyse anatomopathologique précise des pièces réséquées qui est une phase déterminante de la prise en charge du patient.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la HAS considère que la DSM peut être une alternative de traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage jugé à faible risque d'envahissement ganglionnaire, sous réserve que la réalisation de l'acte soit encadrée telle que le définit l'article L.1151-1 du code de la santé publique, selon les préconisations suivantes :

- Structure : centre de référence ou centre expert² ;
- plateaux techniques : centre d'endoscopie de niveau 3 ;
- qualification de l'opérateur : formations initiales et complémentaires requises (médecin hépatogastroentérologue ou chirurgien viscéral, qualifié en endoscopie digestive interventionnelle) et formation spécifique à la technique de DSM ;
- composition de l'équipe : un opérateur qualifié, et notamment une équipe d'anesthésie et d'infirmier(e)s formé(e)s à l'endoscopie interventionnelle ;
- mise en place d'une procédure commune entre la structure et le centre qui réalise l'examen anatomopathologique afin d'assurer le conditionnement immédiat de la pièce d'exérèse et son acheminement dans les conditions nécessaires pour garantir la qualité de l'analyse de la pièce réséquée ;

¹ RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

² Selon les parties prenantes, les critères d'agrément en matière d'endoscopie interventionnelle oncologique [conditions d'implantation, conditions techniques de fonctionnement, seuils d'activité minimale] sont en cours d'élaboration.

- mise en place d'un registre obligatoire pour le recueil exhaustif des données sur l'innocuité et sur l'efficacité à long terme de la DSM et pour garantir la bonne tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui doit inclure au moins un gastroentérologue endoscopiste digestif interventionnel, un chirurgien digestif, un anatomopathologiste et un anesthésiste-réanimateur.

La Haute Autorité de santé préconise que le choix entre les différentes modalités de traitement repose sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'ensemble des techniques disponibles en tenant compte des incertitudes relatives à la valeur ajoutée de l'acte de dissection sous-muqueuse, ainsi que des données de suivi des patients traités, notamment sur le long terme.

La Haute Autorité de santé recommande par ailleurs la réévaluation dans trois ans des données sur la sécurité de la DSM issues du registre obligatoire.

La Haute Autorité de santé préconise la réalisation d'une étude prospective comparative avec un suivi au long cours des patients et une réévaluation de l'efficacité et de la sécurité de la DSM à cinq ans à partir des résultats issus de cette étude.

Sommaire

Résumé	3
Abréviations et acronymes	7
1. Demande d'évaluation	8
2. Contexte épidémio-clinique du cancer de l'œsophage	9
2.1 Épidémiologie	9
2.2 Types histologiques et facteurs de risque	9
2.3 Indications thérapeutiques	9
2.4 Pronostic et survie	10
3. Dissection sous-muqueuse (DSM)	11
3.1 Réalisation technique	11
3.2 Lecture histopathologique	12
3.3 Avantages et risques attendus de la DSM	12
3.4 Synthèse des données des recommandations françaises et internationales sur la technique de DSM	12
4. Méthode d'évaluation	15
4.1 Stratégie de recherche bibliographique	15
4.2 Questions d'évaluation et critères de sélection des publications	15
4.3 Résultats de la recherche bibliographique	18
4.4 Sollicitation des parties prenantes	19
4.5 Description et analyse méthodologique des publications retenues	20
5. Résultats de l'évaluation	23
5.1 Préambule	23
5.2 Synthèse des données des rapports d'évaluation technologique	23
5.3 Données des méta-analyses et des études analysées sur l'efficacité de la DSM	24
5.4 Données des méta-analyses et des études analysées sur la sécurité de la DSM	39
5.5 Données sur les conditions optimales de réalisation de la DSM	50
5.6 Synthèse des données des parties prenantes	56
6. Synthèse des données de la littérature et de l'avis des parties prenantes	64
Conclusion et perspectives	66
Références	68
Fiche descriptive	71

Abréviations et acronymes

CCAM	classification commune des actes médicaux
cf.	<i>confer</i>
CNP AR	Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation
CNPath	Conseil national professionnel des pathologistes
CNP CVD	Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive
CNP HGE	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie
DSM	dissection sous-muqueuse
ERC	étude randomisée contrôlée
LNCC	Ligue nationale contre le cancer
OR.....	<i>Odd ratio</i>
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
SFCO	Société francophone de chirurgie oncologique
SFED	Société française d'endoscopie digestive
TNCD	thésaurus national de cancérologie digestive
vs	<i>versus</i>

1. Demande d'évaluation

► Demandeur

Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE).

► Acte à évaluer

Dissection sous-muqueuse (DSM).

► Rationnel associé à la demande

Le demandeur présente la DSM comme un traitement endoscopique qui permet une résection en bloc d'un cancer d'aspect superficiel de l'œsophage ayant un diamètre supérieur à 2 cm et présentant un risque très faible d'envahissement ganglionnaire. La DSM est présentée surtout comme une alternative à la résection chirurgicale, plus invasive et nécessitant notamment une prise en charge post-opératoire plus lourde ou plus longue.

► Indication à évaluer

- Carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage.
- Adénocarcinomes superficiels sur œsophage de Barrett.

► Problématique d'évaluation

- Question 1 : dans chaque indication concernée, la DSM est-elle efficace et sûre comparée à la chirurgie et/ou à la mucosectomie ?
- Question 2 : quelles sont les conditions optimales de réalisation de l'acte ?

► Enjeu principal de l'évaluation

Statuer sur la pertinence de l'inscription de l'acte de DSM à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) en vue de sa prise en charge par la collectivité.

2. Contexte épidémio-clinique du cancer de l'œsophage

2.1 Épidémiologie

Le cancer de l'œsophage est le **troisième cancer digestif** le plus fréquent en France après le cancer colorectal et le cancer gastrique et au 15^e rang sur 19 localisations examinées en 2012 (1) ; 4 550 nouveaux cas ont été estimés en France en 2015 (1).

Il s'agit d'un cancer plus fréquent chez les hommes (1). L'incidence augmente avec l'âge atteignant un pic chez les patients de 70 à 80 ans (2).

Le nombre de décès diminue à la fois chez les hommes et chez les femmes (respectivement de 5 % et de 1,1 % par an entre 2005 et 2012) (1) ; 3 319 décès suite à un cancer de l'œsophage ont été estimés en France en 2015 (3).

2.2 Types histologiques et facteurs de risque

Il existe deux principaux types de cancer de la muqueuse œsophagienne : **le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome** (2, 4).

2.2.1 Carcinome épidermoïde de l'œsophage

Le carcinome épidermoïde (de type malpighien) est localisé le plus souvent au niveau du tiers moyen de l'œsophage (5, 6), avec comme facteurs de risque majeurs le tabagisme et l'alcoolisme chronique (5, 7, 8).

2.2.2 Adénocarcinome sur œsophage de Barrett

Cet adénocarcinome (de type glandulaire) est souvent localisé au niveau du tiers inférieur (bas œsophage) (6, 7, 9). L'œsophage de Barrett ou endobrachyœsophage (EBO) se définit comme « le remplacement de la muqueuse œsophagienne malpighienne normale par une métaplasie intestinale au-delà de 1 cm au-dessus de la jonction œsogastrique » (10). Il s'agit d'une complication du reflux gastro-œsophagien (asymptomatique dans 80 % des cas) qui est en corrélation avec un excès alimentaire et une insuffisance d'activité physique aboutissant à un excès de poids. C'est le principal facteur causal de l'adénocarcinome de l'œsophage.

2.3 Indications thérapeutiques

Le Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)³, issu d'un travail collaboratif, multidisciplinaire et national, détaille dans sa version de 2016 la prise en charge du cancer de l'œsophage en France (7).

Le choix du traitement dépend du type histologique, de la taille de la tumeur, de sa localisation ainsi que de l'état général du patient et se décide en tout état de cause au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

³ TNCD : travail collaboratif sous l'égide de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD), de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (Unicancer), du Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR), de la Société française de chirurgie digestive (SFCD), de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), de la Société française d'endoscopie digestive (SFED) et de la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) (7, 11).

2.3.1 Cancers superficiels de l'œsophage

Selon le TNCD, le **traitement endoscopique** est considéré en France comme la référence pour traiter les cancers superficiels de l'œsophage (7). Deux techniques sont principalement utilisées : la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse (DSM).

La technique de mucosectomie consiste à réaliser une injection sous-muqueuse afin d'obtenir un soulèvement de la lésion avant sa résection proprement dite. Elle est selon les professionnels « de réalisation plus simple » mais ses limites techniques, notamment la taille et le degré d'extension en profondeur des lésions, ne permettent pas toujours la réalisation d'une résection « en bloc » (en un seul fragment) augmentant le risque de récurrence (12).

La DSM, la technique évaluée dans le cadre de ce travail, est décrite de manière plus détaillée dans un chapitre dédié (*cf.* chapitre 3).

2.3.2 Cancers de l'œsophage à risque élevé d'envahissement ganglionnaire

La résection chirurgicale par œsophagectomie est le traitement de référence d'un cancer de l'œsophage résécable qui présente un risque élevé d'envahissement ganglionnaire. Il s'agit d'une chirurgie d'exérèse, plus lourde et donc présentant une morbi-mortalité plus élevée mais néanmoins plus radicale en termes de traitement oncologique (7). Plus de 1 200 œsophagectomies ont été réalisées en France en 2016 chez des patients adultes ayant présenté une tumeur maligne de l'œsophage.

En cas de contre-indication à un traitement endoscopique (cancers superficiels) ou à une œsophagectomie (tumeurs plus invasives), d'autres moyens thérapeutiques peuvent être mis en œuvre tels qu'une radiochimiothérapie, une curiathérapie, d'autres techniques visant à détruire totalement la tumeur (photothérapie, ...), avec ou sans chimiothérapie (7).

2.4 Pronostic et survie

Le cancer de l'œsophage est de mauvais pronostic avec une survie à cinq ans, tous stades confondus, estimée à 13,9 %⁴ (7). Mais diagnostiqué et traité à un stade superficiel, le taux de survie à cinq ans est estimé à 90 %. Cependant, moins de 10 % des tumeurs seraient diagnostiqués à un stade précoce en Europe (6).

Le diagnostic du cancer de l'œsophage ainsi que l'évaluation et la classification des lésions lors de l'exploration préthérapeutique par un endoscopiste expérimenté sont particulièrement importants car ils conditionnent la prise en charge et influencent le pronostic de la maladie.

⁴ Au décours de l'examen de ce rapport par la CNEDiMTS, un des membres de la commission a indiqué que l'exploration de l'œsophage chez les patients suivis pour un cancer ORL permettrait de diagnostiquer plus précocement un éventuel cancer de l'œsophage.

3. Dissection sous-muqueuse (DSM)

La DSM est un acte endoscopique à visée thérapeutique dont l'objectif est de réséquer complètement et en un seul fragment (résection en bloc) la lésion afin d'en permettre une lecture histopathologique qui puisse à la fois définir les caractéristiques histologiques de la lésion et de s'assurer de l'obtention des marges latérales et profondes saines. De ces critères dépendent la suite de la prise en charge du patient (traitement oncologique à visée curative). La DSM pourrait donc être considérée comme une alternative qui se positionnerait entre :

- la chirurgie d'exérèse, radicale en termes de résultats oncologiques mais qui est invasive et ne permet pas la conservation de la fonction de l'organe et ;
- la mucosectomie, qui est un autre traitement endoscopique mais qui ne permet pas toujours de réaliser une résection en bloc, notamment à cause de la taille des lésions (13).

3.1 Réalisation technique

La DSM est une technique endoscopique développée par les japonais ; elle a été décrite pour la première fois pour traiter les cancers superficiels gastriques avant d'être utilisée dans les autres localisations de cancers superficiels digestifs (13, 14). Dans le cadre du traitement d'un cancer superficiel digestif haut, elle est réalisée soit sous sédation profonde, soit sous anesthésie générale. Une hémostase est mise en œuvre tout au long de la procédure (15). Il existe plusieurs manières pour réaliser une dissection sous-muqueuse, les étapes de réalisation de celle la plus fréquemment utilisée est décrite en annexe (cf. Annexe 2).

3.1.1 Différents types de couteaux

La réalisation de la technique de la DSM nécessite des équipements et en particulier des couteaux endoscopiques spécifiques (13, 15). Plusieurs types de couteaux sont disponibles actuellement sur le marché, chaque fabricant précisant l'apport de son couteau (notamment en matière de flexibilité de coupe, de dissection en douceur et dans toutes les directions, de minimisation de l'invasivité de coupe, de précision de coupe dans des espaces étroits, de la fonction d'injection d'eau intégrée et qui dispense du changement d'instrument, etc.).

Selon des données des recommandations espagnoles publiées en 2014, les études ayant comparé les résultats obtenus avec les différents types de couteaux⁵ semblent montrer une absence de supériorité d'un couteau par rapport à un autre en termes d'efficacité technique, de précision et de complications liées à leur utilisation (16). Cependant, l'évolution de la technologie serait à l'origine de la diminution du taux de perforation et de saignement immédiat constatée dans les études réalisées plus récemment (17). Le choix des couteaux se ferait essentiellement suivant la préférence et l'expérience des opérateurs, variables suivant les établissements (15, 16).

3.1.2 Nature des solutés

La qualité du soulèvement de la muqueuse est présentée comme un déterminant principal de l'efficacité et de la sécurité de la DSM. Le soulèvement est obtenu notamment par l'injection sous-muqueuse d'un soluté dont la nature peut varier selon les opérateurs : sérum salé ou soluté macromoléculaire pour prolonger le soulèvement, soluté teinté ou non de bleu pour faciliter le repérage de la sous-muqueuse (13).

⁵ Pas d'analyse critique de ces études car la comparaison des résultats obtenus avec les différents couteaux ne fait pas partie de l'objectif de ce travail.

3.2 Lecture histopathologique

La pièce monobloc réséquée est étalée, fixée et orientée sur un support rigide pour permettre la réalisation d'une analyse anatomopathologique optimale (13), qui est une phase déterminante de la prise en charge. En effet, elle permet notamment de :

- confirmer si les marges latérales et en profondeur sont saines ;
- connaître le degré réel de l'extension en profondeur de la lésion ;
- définir le degré de différenciation de la lésion.

Les différents éléments qui doivent figurer dans le compte-rendu de la lecture histopathologique ont été définis dans le TNCD relatif au cancer de l'œsophage publié en 2016 (7).

Ces informations permettent de décider si l'objectif curatif de l'acte a été atteint ou si des traitements complémentaires sont nécessaires (13). La lecture histopathologique de la pièce réséquée doit être réalisée par des anatomopathologistes expérimentés (18).

L'examen anatomopathologique de la lésion réséquée doit être réalisé par un spécialiste expérimenté car il s'agit d'une étape déterminante qui conditionne la suite de la prise en charge. Le compte-rendu doit être complet, avec tous les éléments recommandés par le TNCD.

3.3 Avantages et risques attendus de la DSM

Les avantages et les risques de la DSM ont été soulignés par le demandeur (le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie ou CNP HGE) sollicité lors de la phase de cadrage de ce sujet. L'un des avantages majeurs revendiqué pour la DSM est la **préservation d'organe qui permet d'éviter les séquelles fonctionnelles de l'œsophagectomie**. Néanmoins, il a été souligné que des risques notamment de perforation, d'hémorragie et de sténose sont attendus avec la DSM.

Les parties prenantes sollicitées dans le cadre de cette évaluation ont également décrit les avantages et les risques de la technique. Une synthèse des différentes contributions figure dans le chapitre 5.6, les réponses *in extenso* sont en Annexe 8.

3.4 Synthèse des données des recommandations françaises et internationales sur la technique de DSM

Neuf recommandations professionnelles ou guides de pratique clinique françaises, européennes, américaines et japonaises ont été identifiés. Les recommandations sont convergentes sur le fait que le traitement endoscopique est une alternative à la chirurgie pour le traitement des cancers superficiels de l'œsophage classés T1a (intra-muqueuse). Selon la majorité des recommandations, la technique de la DSM est préférable à la mucosectomie car elle permet de faire une résection en bloc indépendamment de la taille des lésions, à condition qu'elle soit réalisée par un opérateur expérimenté.

Les données des recommandations sont synthétisées dans le tableau ci-après (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Synthèse des données des recommandations sur la technique de DSM.

	Cancer épidermoïde superficiel de l'œsophage	Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett
France		
Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), France, 2016 (7)	Lésions < 1 cm : mucosectomie en monobloc acceptable mais DSM préférable.	Résection muqueuse des lésions visibles recommandée. DSM préférable à la mucosectomie si lésion > 1,5 cm, avec un faible soulèvement et en cas de suspicion d'invasion sous-muqueuse.
Pays européens		
<i>National institute for health and care excellence (NICE), UK, 2018 (19)</i>	En présence d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage T1bN0 : proposition et choix entre une chimioradiothérapie curative ou une résection chirurgicale. Choix après une discussion par le chirurgien, l'oncologue et le patient des avantages, des risques et des conséquences des deux options.	En présence d'un adénocarcinome de l'œsophage classé T1bN0 : proposition d'une résection radicale si l'état du patient permet une intervention chirurgicale.
	Remarque : pas de recommandations précises pour les cancers classés T1aN0.	
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO), Europe, 2016 (2)</i>	Traitement de référence en cas de cancer précoce = chirurgie. Traitements endoscopiques (mucosectomie et DSM) : considérés comme efficaces avec des taux de guérison similaires à la chirurgie quand ils sont réalisés dans des centres spécialisés.	
	Néoplasie intra-épithéliale de haut grade ou carcinome muqueux → résection endoscopique en bloc [niveau de preuve III, recommandation grade A]. DSM préférable à la mucosectomie si lésion > 1,5 cm (selon les données japonaises) [niveau de preuve II, recommandation grade B].	Adénocarcinome T1a → traitement endoscopique préférable car efficace et bien toléré [niveau de preuve II, recommandation grade A]. Adénocarcinome avec invasion superficielle de la sous-muqueuse et sans autres facteurs de risque → traitement endoscopique pouvant être considéré comme une alternative à l'œsophagectomie mais les résultats attendus limités comparés à ceux obtenus avec un cancer limité à la muqueuse [niveau de preuve IV, recommandation grade B].
<i>European Society of Gastro-intestinal Endoscopy (ESGE), Europe, 2015 (20)</i>	Résection endoscopique en bloc recommandée sauf pour les tumeurs envahissant la sous-muqueuse (recommandation forte, niveau de preuve de qualité moyenne). Tumeurs < 1 cm : mucosectomie si une résection en bloc assurée mais DSM en première intention (recommandation forte, niveau de preuve de qualité moyenne).	Résection endoscopique recommandée avec intention curative sur les lésions sur œsophage de Barrett (recommandation forte, niveau de preuve de qualité moyenne). DSM préférable à la mucosectomie pour les cancers intra-muqueux. DSM : possibilité si lésions > 15 mm, lésions de faible soulèvement, lésions qui risquent d'atteindre la couche sous-muqueuse (recommandation forte, niveau de preuve de qualité moyenne).
<i>Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) Espagne, 2014 (16)</i>	Tumeurs < 1,5 cm : mucosectomie et DSM : résultats similaires, résection en bloc possible (niveau de preuve 2++, recommandation grade B). Tumeur > 2 cm : DSM > mucosectomie (niveau de preuve 2++, recommandation grade B). Traitement endoscopique uniquement si m1 ou m2. Risque élevé d'envahissement ganglionnaire si lésions m3 (niveau de preuve 2+, recommandation grade C).	DSM : lésions > 2 cm, carcinome <i>in situ</i> et un adénocarcinome invasif classé m2 maximum. DSM : adénocarcinome sm1 (< 500 µm) avec un risque chirurgical élevé (niveau de preuve 2+, recommandation grade C). Dans les pays occidentaux : DSM et mucosectomie similaires → choix de la technique en fonction de la taille et du degré d'extension des lésions, jusqu'à sm1 (niveau de preuve 2++, recommandation grade B).

	Cancer épidermoïde superficiel de l'œsophage	Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Belgique 2012 (21)	Non abordé	Cancer de l'œsophage T1a : résection endoscopique de la muqueuse (ou mucosectomie) chaque fois que possible pour la stadification et la résection à visée curative (recommandation forte, niveau de preuve faible).
<i>Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical Oncology, UK, 2011 (22)</i>	Cancer de la muqueuse de l'œsophage : traitement par mucosectomie (grade B).	Nécessité d'autres recherches sur le rôle de la mucosectomie chez les patients présentant des anomalies macroscopiques de l'œsophage de Barrett et l'ablation des zones résiduelles de la dysplasie (grade C).
Autres pays		
<i>National comprehensive cancer network (NCCN), États-Unis, 2017 (23)</i>	Le niveau de preuve des données sur le traitement des carcinomes épidermoïdes par une résection endoscopique est faible. Un traitement additionnel d'ablation par d'autres techniques peut être nécessaire pour les carcinomes <i>in situ</i> multifocaux. Cette ablation peut ne pas être nécessaire en cas de résection complète.	Traitement endoscopique = « préférable » pour les tumeurs pTis, pT1a et T1b. Œsophagectomie = traitement possible.
<i>Alberta Health services, Canada, 2016 (24)</i>	Techniques endoscopiques considérées comme des traitements alternatifs à la chirurgie : mucosectomie et les autres techniques (traitement photodynamique, radiofréquence, laser, etc.). La DSM n'est pas mentionnée.	
<i>Upper GI Working Party and South Australia Department of Health, Australie, 2010 (25)</i>	Traitement endoscopique (mucosectomie, DSM, ablation) : alternative à la chirurgie pour le traitement des cancers de l'œsophage de stade précoce. Mais pas de recommandations spécifiques notamment en termes de sélection de patients ou de choix de la technique à utiliser en fonction des caractéristiques des lésions des patients (contrairement aux recommandations relatives au traitement des cancers résécables par la chirurgie).	

4. Méthode d'évaluation

La méthode de travail utilisée dans ce rapport par la HAS est fondée sur :

- une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- une analyse critique des publications sélectionnées ;
- la consultation des parties prenantes.

La revue des données lors de la phase de cadrage de ce sujet a mis en évidence une grande hétérogénéité de pratique de l'acte de DSM, notamment en termes de variabilité des couteaux utilisés, niveau d'expérience des opérateurs, solutés utilisés pouvant impacter la qualité de soulèvement qui est pourtant déterminant de l'efficacité et de la sécurité de la procédure. Par ailleurs, les données disponibles sont majoritairement issues de pays asiatiques dont le niveau d'expérience n'est pas identique à celui des opérateurs dans les pays occidentaux.

Il n'est en conséquence pas pertinent de réaliser une méta-analyse de données issues des différentes études, une hétérogénéité élevée étant attendue. La HAS a donc réalisé une revue systématique de la littérature suivie d'une synthèse descriptive des données.

4.1 Stratégie de recherche bibliographique

La première description de la DSM remonte un peu avant les années 2000 par les endoscopistes japonais mais la technique ne s'est développée dans les pays occidentaux que quelques années plus tard (14). La SFED ayant initié le premier registre français en 2007-2008, la recherche bibliographique est ainsi réalisée à partir de 2007.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur la période de 2007 à avril 2018, puis une veille bibliographique jusqu'en septembre 2018. Cette recherche a consisté en une consultation de bases de données et des sites spécialisés afin d'identifier les études randomisées contrôlées ou les revues systématiques de la littérature incluant ce type d'études, et à défaut, les études observationnelles ou les revues systématiques de la littérature incluant ce type d'études évaluant l'efficacité et/ou la sécurité de la DSM dans le cadre du traitement des cancers superficiels de l'œsophage. Des recherches sont également effectuées pour identifier toutes les publications décrivant et/ou évaluant les conditions de réalisation et l'apprentissage de cette technique.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données bibliographiques automatisées ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'Annexe 1.

4.2 Questions d'évaluation et critères de sélection des publications

Ce travail vise à :

- évaluer l'efficacité et la sécurité de la DSM dans le cadre du traitement des cancers superficiels de l'œsophage en comparaison à l'œsophagectomie ou à la mucosectomie ;
- définir les conditions optimales de réalisation de l'acte en décrivant les aspects techniques de sa réalisation ainsi que les modalités de formation (initiale et maintien de compétences) des opérateurs.

► Critères de sélection

Le PICOT (Patients, Intervention, Comparateur, critères d'évaluation, Type d'étude) détaille les différents critères de sélection des études.

Cette évaluation concerne les deux principaux types histologiques de cancer de la muqueuse œsophagienne :

- le carcinome épidermoïde de l'œsophage ;
- l'adénocarcinome sur œsophage de Barrett.

Question 1 : évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la DSM

Patients	• Patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage identifié au cours de l'exploration préthérapeutique. • Patients présentant un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett identifié au cours de l'exploration préthérapeutique.
Intervention	Dissection sous-muqueuse
Comparateurs	• Chirurgie (œsophagectomie) • Mucosectomie
Critères d'évaluation	• Critère principal d'efficacité carcinologique : survie globale à cinq ans au minimum. • Critères secondaires d'efficacité clinique : survie sans récurrence, taux de récurrence, qualité de vie. • Critères secondaires d'efficacité technique (critères de réussite de la DSM) : ▸ taux de résection en bloc ; ▸ taux de résection en bloc R0 ; ▸ taux de résection curative ; ▸ taux de chirurgie de rattrapage en cas de résection non curative. • Critères principal de sécurité : létalité péri-opératoire. • Critères secondaires de sécurité : taux de survenue d'effets indésirables graves péri-opératoires ; taux de perforation (immédiate et à distance), de saignement ou hémorragie (précoce et à distance), de sténose (précoce et tardive).
Type d'étude	• Documents publiés depuis janvier 2007⁶. • Études randomisées contrôlées ou revue systématique de la littérature ayant inclus ce type d'études ; à défaut, études observationnelles ou revue systématique de la littérature ayant inclus ce type d'études.

⁶ La première description de la DSM remonte un peu avant les années 2000 par les endoscopistes japonais mais la technique ne s'est développée dans les pays occidentaux que quelques années plus tard (14). La SFED ayant initié le premier registre français en 2007-2008, la recherche bibliographique est ainsi réalisée à partir de 2007.

Question 2 : conditions optimales de réalisation de la DSM

Patients	Patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage ou un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett.
Intervention	Dissection sous-muqueuse
Comparateurs	• Chirurgie (œsophagectomie) • Mucosectomie
Critères d'évaluation	• Aspects techniques et organisationnels : ▸ modalités techniques : qualification de l'opérateur et composition de l'équipe, lieu de réalisation de l'acte : salle d'endoscopie ou autre (description), type et durée de l'anesthésie, durée de l'acte et celle de l'hospitalisation ; ▸ plateau technique et toutes les ressources nécessaires (description). • Apprentissage de la technique : ▸ modalités de la formation (description) ; ▸ nombre d'actes permettant d'acquérir la maîtrise de la technique ; ▸ nombre d'actes pour le maintien de la compétence.
Type d'études	Tous documents disponibles publiés depuis janvier 2007 évaluant et/ou décrivant l'aspect organisationnel ainsi que l'apprentissage de la technique.

4.3 Résultats de la recherche bibliographique

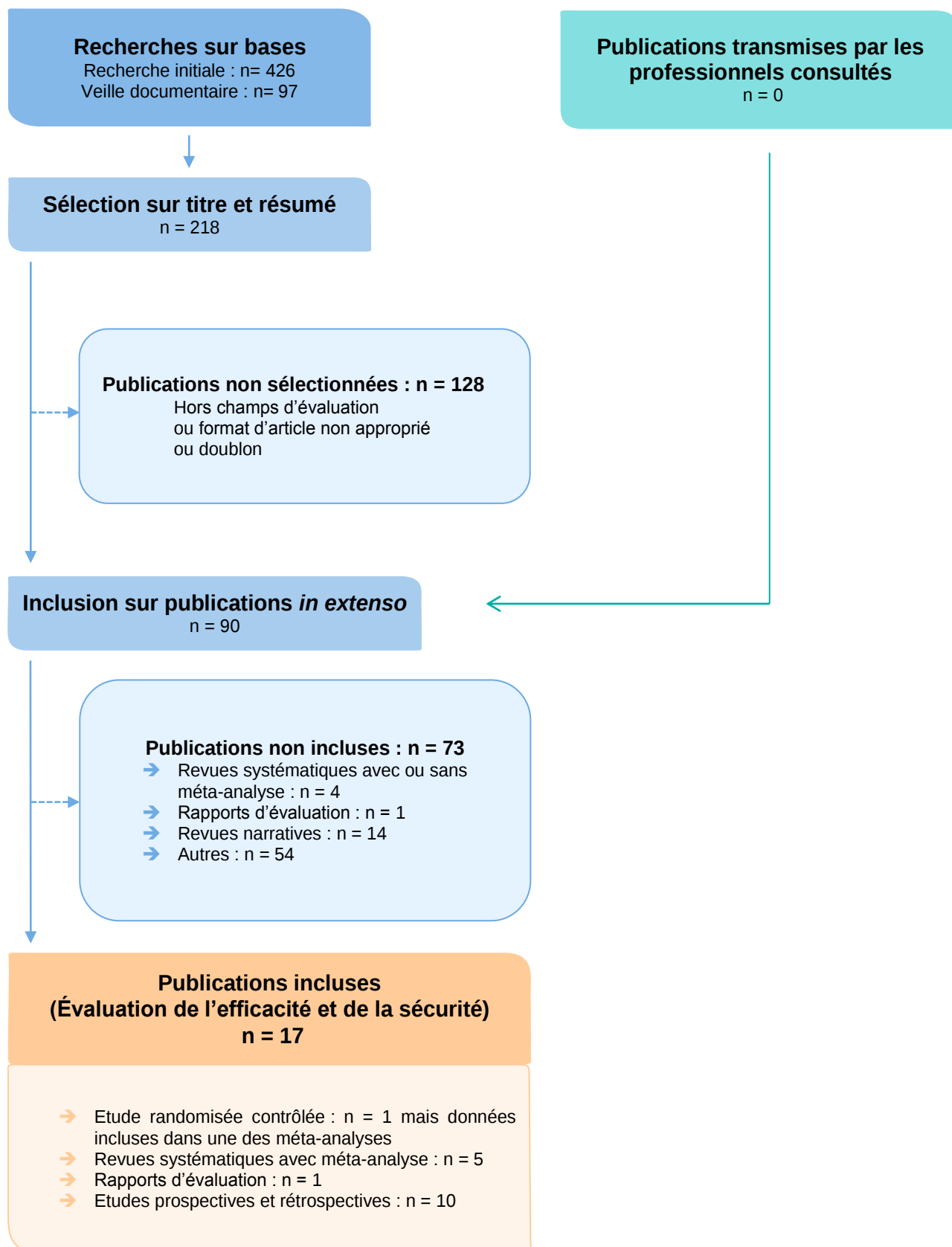


Figure 1. Résultats de la recherche bibliographique (évaluation de l'efficacité et de la sécurité).

Cinq méta-analyses ont été analysées, dont une portant sur l'adénocarcinome sur œsophage de Barrett ou dysplasie (26), deux sur les carcinomes épidermoïdes superficiels (27, 28) et deux portant sur les lésions tous types histologiques confondus (29, 30). Les données de dix études, dont une étude randomisée contrôlée (ERC) ont été analysées (18, 31-39). Ces publications sont décrites dans le chapitre 4.5.

4.4 Sollicitation des parties prenantes

4.4.1 Organismes professionnels sollicités

Les conseils nationaux professionnels ou, à défaut, les sociétés savantes des disciplines suivantes ont été sollicités en tant que parties prenantes :

- l'hépto-gastroentérologie et l'endoscopie digestive ;
- la chirurgie viscérale et digestive ;
- la chirurgie oncologique ;
- l'anesthésie-réanimation ;
- l'anatomopathologie.

L'objectif était de recueillir leur avis notamment sur les avantages et les inconvénients de la technique, sur les conditions optimales de réalisation de l'acte ainsi que sur la courbe d'apprentissage et les modalités de formation des opérateurs. Les conseils nationaux professionnels et les sociétés savantes sollicités figurent dans le Tableau 2.

Tableau 2. Organismes professionnels sollicités.

Nom
Conseil national professionnel d'hépto-gastroentérologie (CNP HGE) ⁷
Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD) ⁸
Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO)
Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP AR)
Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath)

4.4.2 Patients concernés

Cette évaluation reposait également sur l'interrogation d'association de patients, compte tenu du retentissement potentiel sur la vie quotidienne d'un cancer de l'œsophage. À ce titre, la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) a été sollicitée.

⁷ <http://www.cnp-hge.fr/presentation/>, consulté le 19/01/2018. CNP HGE : organisation composée de trois collèges : 1/ Collège des organisations professionnelles : Association nationale des hépto-gastroentérologues des Hôpitaux généraux (ANGH) ; Collégiale des universitaires en hépto-gastroentérologie (CDU HGE) ; Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépto-gastroentérologie (CREGG) ; Association française de formation médicale continue en hépto-gastroentérologie (FMC HGE) ; 2/ Collège des sociétés savantes : Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) ; Société française d'endoscopie digestive (SFED) ; Société nationale française de colo-proctologie (SNFCP) ; Association française pour l'étude du foie (AFEF) ; Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) ; 3/ Collège syndical : Syndicat national des médecins français spécialistes de l'appareil digestif (SYNMAD).

⁸ http://www.specialitesmedicales.org/666_p_34161/cnp-de-chirurgie-viscerale-et-digestive-cnpcvd.html, consulté le 12/03/2018. Structures membres du CNP CVD : Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT) ; Association française de chirurgie (AFC) ; Association francophone de chirurgie endocrinienne (AFCE) ; Collège de chirurgie générale viscérale et digestive ; Fédération de chirurgie viscérale et digestive (FCVD) ; Viscerisq ; Fédération de recherche en chirurgie (FRENCH) ; Société française de chirurgie digestive (SFCD) ; Société française de chirurgie endoscopique (SFCE) ; Société française et francophone de chirurgie de l'obésité (SOFFCO) ; Syndicat de chirurgie viscérale et digestive (SNCVD).

4.4.3 Recueil de la position argumentée des parties prenantes

Ces organismes sont sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013⁹, dans le cas présent comme groupes professionnels et association de patients directement concernés par le cancer de l'œsophage. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer leur avis à titre collectif.

Un courrier a été adressé au (à la) président(e) de chaque organisme leur sollicitant d'exprimer le point de vue argumenté de l'instance qu'il(elle) représente à l'aide d'un questionnaire ouvert, standardisé et rédigé par la HAS. Une version provisoire du rapport d'évaluation était jointe au questionnaire. Ainsi, le recueil de la position argumentée du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE), du Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD), de la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), du Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP AR), du Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath) ainsi que de celle de la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) a été conduit, compte tenu d'un calendrier restreint, entre le 2 et le 23 octobre 2018, avec une relance ayant permis à deux parties prenantes d'obtenir un délai de réponse jusqu'au 29 octobre 2018. La SFCO et la LNCC n'ont pas fait parvenir leur réponse au questionnaire. Les points de vue émis par les autres parties prenantes sont présentés en intégralité en Annexe 8 et ont été synthétisés dans ce rapport d'évaluation (cf. 5.6).

4.5 Description et analyse méthodologique des publications retenues

Les revues systématiques de la littérature avec méta-analyse ainsi que les études retenues pour l'analyse de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la DSM sont décrites ci-après, les résultats de ces publications étant rapportés dans les paragraphes dédiés à chaque critère évalué. Les revues systématiques avec méta-analyse sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique en utilisant la grille AMSTAR (cf. Annexe 5). Dans les publications comparatives, la DSM a été comparée à la chirurgie (œsophagectomie) et/ou à la mucosectomie. L'analyse détaillée des publications sont en Annexe 4 (pour les méta-analyses) et en Annexe 6 (pour les études).

4.5.1 Revues systématiques avec méta-analyse

Cinq méta-analyses ont été analysées, dont une portant sur l'adénocarcinome sur œsophage de Barrett ou dysplasie (26), deux sur les carcinomes épidermoïdes superficiels (27, 28) et deux portant sur les lésions tous types histologiques confondus (29, 30).

Une des méta-analyses comparait la DSM avec la mucosectomie (27), aucune ne comparait la DSM avec l'œsophagectomie. Trois méta-analyses décrivaient juste les résultats de la DSM, ne les comparant pas à ceux obtenus avec les autres techniques existantes (26, 28-30).

Le nombre de patients (ou lésions) inclus dans les méta-analyses est assez limité, pouvant être en rapport avec la difficulté de faire le diagnostic du cancer de l'œsophage à un stade précoce. La méta-analyse comparant la DSM avec la mucosectomie publiée par Guo *et al.* en 2014 a inclus 448 lésions dans le groupe DSM et 744 lésions dans le groupe mucosectomie (27). Les méta-analyses non comparatives ont inclus entre 500 et 1 240 lésions (26, 28-30). Dans la méta-analyse comparant les résultats dans les pays asiatiques et occidentaux, une grande différence de nombre de lésions a été constatée, avec 5 276 lésions dans les pays asiatiques (94 %) contre seulement 321 lésions dans les pays occidentaux ; l'interprétation des résultats de la comparaison entre les deux groupes doit être faite avec précaution. Mais les données de cette publication ont été rapportées pour montrer que le développement de la DSM dans les pays occidentaux reste encore très limité (29).

⁹ JORF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

Seule une étude randomisée contrôlée (ERC) comparant la DSM avec la mucosectomie dans le cadre du traitement du cancer superficiel de l'œsophage a été publiée à ce jour. Les méta-analyses ont donc inclus des études observationnelles, majoritairement de type rétrospectif qui sont à risque élevé de biais. Ainsi, l'estimation combinée fournie par ces méta-analyses risque également d'être biaisée. Par ailleurs, la majorité des études publiées et incluses dans les méta-analyses ont été réalisées dans les pays asiatiques avec des caractéristiques des patients, des modalités de prise en charge et d'expérience de l'équipe pouvant être différents ; l'extrapolation des résultats de ces études asiatiques à la pratique française peut ne pas être pertinente.

Plusieurs sources d'hétérogénéité des résultats de ces méta-analyses ont été identifiées (souvent par leurs auteurs eux-mêmes) : le design des études incluses, les centres où étaient réalisées les études, les années de collection des données (avec, selon les auteurs, une diminution des taux de perforation et de saignement immédiats dans les études les plus récentes en raison notamment de l'évolution rapide des techniques dans les procédures de DSM), les régions (pays asiatiques *versus* pays occidentaux), les caractéristiques des patients et des lésions incluses, la durée de la procédure, la pratique de la DSM avec différents types de couteaux et différents types de soluté pour obtenir le soulèvement des lésions et enfin, l'évaluation des critères de manière hétérogène dans les études. Cette hétérogénéité, attendue, rend difficile la comparaison des données et implique une interprétation des résultats des différentes publications avec précaution.

La sévérité des complications n'a pu être évaluée dans les méta-analyses en raison des données manquantes dans plusieurs études.

Il est important de préciser que les auteurs eux-mêmes indiquaient la nécessité d'études prospectives de bonne qualité méthodologique avec un suivi à long terme des patients pour confirmer les résultats des méta-analyses.

4.5.2 Études

Les données de dix études, dont une ERC, ont été analysées (18, 31-39).

L'ERC réalisée par Terheggen *et al.* publiée en 2017 a comparé la DSM avec la mucosectomie ; 20 patients présentant une dysplasie de haut grade ou adénocarcinome sur œsophage de Barrett ont été inclus dans chaque groupe. Dans cette ERC monocentrique et ouverte, l'analyse du critère de jugement principal n'a pas été réalisée en intention de traiter (n=34 au lieu de 40). En effet, six patients inclus à tort ont été exclus de l'analyse. Par ailleurs, la survie n'a pu être évaluée en raison du nombre de sujet inclus très limité (32). Les données de cette ERC ont été incluses et analysées dans la méta-analyse de Yang *et al.* publiée en 2018 (26) ; les résultats de l'ERC ne sont donc pas rapportés de manière individuelle sauf pour les critères qui n'étaient pas évalués dans cette méta-analyse.

Furue *et al.* ont publié en 2018 une étude dont l'objectif était de comparer les résultats obtenus avec la DSM et la mucosectomie chez les patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage afin de clarifier les avantages et les inconvénients de chaque technique. Il s'agit d'une étude rétrospective, à risque élevé de biais, d'autant plus qu'il existait une différence significative des caractéristiques des patients et des lésions à l'inclusion posant un problème de comparabilité des deux groupes. Dans cette étude, les patients étaient issus de deux cohortes de périodes différentes : entre 2008 et 2015 pour DSM et entre 1999 et 2008 pour le groupe chirurgie, ce qui peut également être une source de biais (31).

L'étude de Min *et al.* publiée en 2018 a comparé la DSM avec l'œsophagectomie chez les patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage. Cette étude rétrospective est de faible niveau de preuve même si un appariement sur le score de propension a été réalisé par les auteurs pour limiter le risque de biais. Cent vingt patients ont été inclus dans chaque groupe après appariement. Le risque lié à un manque de puissance après appariement ne peut pas être éliminé en raison du peu de nombre d'événements attendus et du faible nombre de patients après appariement ; l'interprétation des résultats obtenus doit être faite avec précaution. Par ailleurs, dans

cette étude, les patients étaient issus de deux cohortes de périodes différentes : entre 2007 et 2012 pour DSM et entre 1994 et 2014 pour le groupe chirurgie, ce qui peut être une source de biais (33).

Les données de six études non comparatives et monocentriques ont été rapportées, dont une portant sur le carcinome épidermoïde, deux études sur l'adénocarcinome sur œsophage de Barrett et toute étude portant sur les lésions tous types histologiques confondus (dont une avec des lésions de plus 50 mm de diamètre) (18, 34, 35, 37-39). Le nombre des patients inclus variait entre 4 et 225. Les études réalisées dans des pays occidentaux ont en effet inclus un nombre très limité de patients. Les données de ces études ont été cependant décrites afin de montrer que la pratique de la DSM est encore très restreinte dans les pays occidentaux (18, 35, 37, 38). Ces études sont de type rétrospectif et souvent monocentrique, les données sont de faible niveau de preuve. Par ailleurs, quatre études réalisées dans des pays occidentaux sont déjà incluses dans la méta-analyse de Yang *et al.* de 2018 (26). Les résultats de ces études ne sont donc pas rapportés de manière individuelle sauf pour les critères qui n'étaient pas évalués dans cette méta-analyse. Néanmoins, elles sont décrites et leurs données sont disponibles en Annexe 6 (18, 32, 35, 36).

La durée de suivi des patients était hétérogène ou non précisée dans les études ; elle était exprimée soit en médiane soit en moyenne ne permettant pas de les comparer. De même, la taille des lésions a été décrite de manière variable, en médiane ou en moyenne, soit non précisée, ne permettant pas de comparer les résultats obtenus avec la DSM en fonction de la taille des lésions. Le niveau d'expérience des opérateurs était également variable dans les études alors que la DSM est un acte opérateur-dépendant. L'interprétation des résultats des différentes publications devrait être faite en tenant compte de ces remarques.

Enfin, les données de trois études ayant pour objectif la prise en charge des perforations post-DSM pour traiter un cancer superficiel de l'œsophage (40) ou étudiant les facteurs de risques de perforation (41) ainsi que les sténoses et sa prévention (42) ont été rapportées à titre descriptif. Les trois études ont été réalisées par des équipes asiatiques (deux japonaises et une coréenne).

Il est important de noter que les données sur les complications de ces publications, de type rétrospectif et non comparatives dans la majorité des cas, sont rapportées dans ce travail à titre descriptif. Ces données permettent de faire des hypothèses quant à la fréquence des complications mais ne permettent en aucun cas de faire des conclusions précises. Il s'agit en effet principalement de données rapportées dans des études d'efficacité. Le risque de sous-estimation ne peut donc pas être exclu.

Les résultats des publications en rapport avec les conditions optimales de réalisation de la DSM se trouvent dans les paragraphes dédiés (*cf.* 5.5).

5. Résultats de l'évaluation

5.1 Préambule

L'efficacité et la sécurité de la DSM sont évaluées dans le cadre du traitement du carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage et de l'adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett, par comparaison aux techniques utilisées actuellement : la chirurgie (œsophagectomie) ou la mucosectomie :

- l'œsophagectomie est en effet jugée trop invasive pour traiter des cancers superficiels à faible risque d'envahissement ganglionnaire (morbidity plus élevée avec risques per- et postopératoires) ;
- la mucosectomie est largement pratiquée ; elle est considérée comme une technique mini-invasive, moins coûteuse, bien tolérée et améliorant la qualité de vie postopératoire des patients. Cependant, les lésions de grande taille ne peuvent être réséquées en un seul fragment. Une analyse anatomopathologique précise de la pièce réséquée n'est alors pas possible, ce qui rend difficile la décision quant à la suite de la prise en charge, présentant par ailleurs deux risques, celui d'une récurrence ou celui d'un traitement excessif (chirurgie inutile) (43).

Dans les publications analysées, la taille des lésions ne fait pas partie des critères d'inclusion des patients. La sélection des études retenues dans ce travail ne tient donc pas compte de la taille des lésions comme indiqué au cours du cadrage.

Il est important également de préciser d'emblée que dans les études réalisées dans les pays occidentaux, le nombre de lésions incluses était très limité. Néanmoins, ces études ont été retenues et décrites dans ce rapport pour leur valeur informative sur le développement encore limité de la DSM en contexte occidental. La description des publications retenues et analysées dans ce rapport et les résultats qui en sont issus sont détaillés en Annexe 4 et en Annexe 6. Parmi ces publications, seule une étude randomisée contrôlée comparant la DSM à la mucosectomie a été identifiée ; aucune étude comparant la DSM à l'œsophagectomie n'a été identifiée.

5.2 Synthèse des données des rapports d'évaluation technologique

À l'issue de la recherche de la littérature, un seul rapport d'évaluation technologique a été identifié. Il s'agit du rapport du NICE de 2010 qui n'a pas donné un avis favorable pour la réalisation de la technique de DSM pour le traitement des cancers de l'œsophage en pratique courante. Les données ont été jugées insuffisantes pour pouvoir statuer sur l'efficacité de la technique réalisée sur les patients traités dans les hôpitaux anglais d'autant plus qu'il s'agit d'une technique complexe avec des effets indésirables potentiellement graves de type perforation (44).

Dans leurs recommandations publiées en 2018, le NICE précise que bien que les données disponibles soient limitées, le Comité a conclu que les preuves provenant de l'étude d'une cohorte montraient de bons résultats avec la résection muqueuse endoscopique (ou mucosectomie) chez les patients atteints de cancer de l'œsophage classé T1a ; la survie globale observée ne diffère pas de celle obtenue avec l'œsophagectomie. Par ailleurs, la comparaison de la mucosectomie avec la DSM ne montrait pas de différence en termes de survie globale ; la technique DSM est associée à une amélioration des résultats pour le traitement du cancer de l'œsophage et de l'estomac. Cependant, les recommandations finales ne précisaient pas la place de la DSM dans la prise en charge des cancers T1aN0 et la DSM n'est pas recommandée pour traiter les cancers T1bN0 (19).

	Cancer épidermoïde superficiel de l'œsophage	Dysplasie de haut grade et adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett
National institute for health and care excellence (NICE), 2010 (44)	Données limitées sur l'efficacité de DSM (surtout des données japonaises avec une épidémiologie différente de celle de la population UK). Risque de perforation œsophagienne. En conséquence, la DSM ne peut être pratiquée que dans un cadre spécifique avec un consentement, dans le cadre d'un audit et de recherche.	Données limitées sur l'efficacité de DSM pour traiter les adénocarcinomes de l'œsophage ou la dysplasie de haut grade de l'œsophage de Barrett et risque élevé de perforation. En conséquence, la procédure ne doit être utilisée que dans le cadre des études cliniques.

5.3 Données des méta-analyses et des études analysées sur l'efficacité de la DSM

Pour rappel, les critères suivants ont été évalués :

- critère principal de l'efficacité carcinologique : survie globale à cinq ans ;
- critères secondaires d'efficacité clinique : survie sans récurrence, taux de récurrence, qualité de vie ;
- critères secondaires d'efficacité technique (ou critères de réussite de la DSM) :
 - taux de résection en bloc,
 - taux de résection R0 (ou résection complète),
 - taux de résection curative,
 - taux de chirurgie de rattrapage en cas de résection non curative.

Les résultats des publications analysées sont détaillés en Annexe 4 et en Annexe 6 et sont résumés dans le Tableau 3.

5.3.1 Critère principal d'évaluation de l'efficacité carcinologique : survie globale

Aucune méta-analyse évaluant la survie globale, la survie spécifique ou la survie sans récurrence n'a été identifiée.

Toutes les études réalisées dans les pays occidentaux n'ont pas évalué la survie, probablement en raison du nombre limité de patients inclus dans ces études. Dans l'étude contrôlée randomisée réalisée par l'équipe allemande de Terheggen *et al.*, publiée en 2017 et ayant inclus au total 40 patients¹⁰ présentant un adénocarcinome sur œsophage de Barrett, les auteurs ont précisé que la survie n'avait pas été évaluée car cela nécessiterait d'inclure 523 patients pour pouvoir comparer une résection complète de 98 % avec la DSM et 92 % avec la mucosectomie (32).

La survie globale à cinq ans a été évaluée dans l'étude de Min *et al.* de 2018 comparant les résultats de la DSM avec la chirurgie chez des patients présentant un carcinome superficiel épidermoïde de l'œsophage. Un appariement sur le score de propension a été réalisé pour limiter le risque de biais de cette étude rétrospective. Les résultats ont montré une absence de différence significative entre la DSM et l'œsophagectomie avec respectivement une survie à cinq ans de 93,9 % et 91,2 %. Cependant, un manque de puissance ne peut pas être exclu compte tenu de la diminution du nombre de patients après appariement et du faible nombre d'événements attendu. Les auteurs eux-mêmes ont conclu que les résultats de cette étude devraient être confirmés par une étude avec plus de sujets inclus (33).

¹⁰ Calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN) pour démontrer 80 % de taux de résection R0 pour DSM et 30 % pour le groupe mucosectomie (n=40 patients).

La survie globale à cinq ans était de 89,7 % dans l'étude coréenne rétrospective, non comparative et monocentrique de Park *et al.* de 2016 ayant inclus des patients présentant un carcinome superficiel épidermoïde de l'œsophage. En comparant le degré d'invasion en profondeur des lésions, les auteurs ont conclu à une absence de différence significative en termes de survie cumulative à cinq ans entre les tumeurs intra-muqueuses de celles atteignant la sous-muqueuse (sm1). Ces résultats sont toutefois de faible niveau de preuve (34).

Tableau 3. Survie à cinq ans.

Référence Type publications	Populations	Taille des lésions	Survie à cinq ans
Terheggen <i>et al.</i> , 2017 (32) Etude randomisée contrôlée - Allemagne DSM vs mucosectomie	Patients présentant des lésions néoplasiques discrètement surélevées ou déprimées de stade précoce sur œsophage de Barrett : dysplasie de haut grade ou adénocarcinome. n=40	Taille des lésions non disponibles. Diamètre moyen des pièces réséquées : DSM 29±9 mm vs mucosectomie 18±4 mm	Non évaluée car nécessiterait selon les auteurs d'inclure 523 patients pour comparer une résection complète de 98 % DSM vs 92 % EMR, puissance 80 %, risque alpha à 5 %.
Min <i>et al.</i> , 2018 (33) Etude rétrospective comparative - Corée DSM vs œsophagectomie	Patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage. n=120 dans chaque groupe après appariement	Moyenne : environ 1,7 cm dans les deux groupes.	Après appariement sur le score de propension : DSM 93,9 % vs œsophagectomie 91,2 % (NS). Durée moyenne de suivi : DSM 43,0±29,0 mois vs chirurgie 63,5±28,7mois.
Park <i>et al.</i> , 2016 (34) Etude rétrospective non comparative monocentrique - Corée	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage de type carcinomes épidermoïdes. n=225	Médiane : 18,8 mm (range 2-75)	Survie globale à cinq ans : 89,7 % Suivi médian de 35 mois (IQR 18-62). Survie à cinq ans cumulative en fonction du degré en profondeur : T0 m1 m2 : 91,7 % m3 : 80,2 % sm1 : 79,1 % p=0,06 entre les trois groupes.

5.3.2 Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité carcinologique

► Survie sans récurrence et survie spécifique

Seules les données de l'étude coréenne de Min *et al.* de 2018, comparant la DSM à la chirurgie et ayant inclus des patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage sont disponibles (33).

Après appariement sur le score de propension, cette étude a conclu à une absence de différence significative entre la DSM et l'œsophagectomie en termes de survie sans récurrence à un an, trois ans et à cinq ans (survie sans récurrence à cinq ans : 92,8 % dans le groupe DSM contre 95,3 % avec l'œsophagectomie). La durée moyenne de suivi était d'environ 33 mois et 50 mois respectivement pour la DSM et la chirurgie.

Par contre, en ce qui concerne la survie sans tumeur à distance (tumeur métachrone) à cinq ans, les résultats sont divergents avant et après l'appariement sur le score de propension. En effet, avant l'appariement, cette étude a montré que la survie sans tumeur à cinq ans était significativement moins élevée avec la DSM (90,3 %) comparée à la chirurgie (100 %) (p=0,004). Après l'appariement, cette différence était maintenue pour les lésions intra-muqueuses (p=0,017) mais

les auteurs ont conclu à une absence de différence significative pour les lésions atteignant la sous-muqueuse ($p=0,061$).

Les résultats sur la survie spécifique à un an, trois ans et cinq ans après appariement sur le score de propension ont montré une absence de différence significative entre les deux groupes (survie spécifique à cinq ans : DSM 100 % vs œsophagectomie 97,4 %, $p=0,130$).

L'interprétation de ces résultats doit néanmoins être faite en tenant compte des mêmes limites citées précédemment ; un manque de puissance ne peut pas être exclu compte tenu de la diminution du nombre de patients après appariement et du faible nombre d'événements attendu.

► Taux de récurrence : récurrence locale et tumeur métachrone

La récurrence a été évaluée de manière hétérogène dans les quatre méta-analyses (26, 27, 29, 30), l'étude prospective non comparative (36) et les quatre études rétrospectives non comparatives (34, 37-39) analysées. Le taux de récurrence a été évalué à des délais très différents dans les publications.

Les résultats des publications analysées sont détaillés en Annexe 4 et en Annexe 6 et sont résumés dans le Tableau 4.

Taux de récurrence chez les patients avec cancer superficiel de l'œsophage, sans précision sur le type histologique des lésions

Dans la méta-analyse non comparative de Sun *et al.* de 2014 (30), cinq patients sur les 1 159 inclus (0,43 %) ont eu une récurrence locale dont trois patients ont été traités de nouveau par DSM et un par mucosectomie et deux sessions de radiofréquence (pas de données disponibles sur la suite de la prise en charge pour un patient). Cependant, les auteurs eux-mêmes estiment que la durée de suivi était courte (de 12 mois à 53 mois selon les études), ne permettant pas d'exclure une sous-estimation du taux de récurrence locale. Par ailleurs, il n'y a aucune précision quant au délai auquel ce critère a été évalué dans chaque étude (30).

Dans l'étude brésilienne de Chaves *et al.* de 2013 (38), aucun cas de récurrence locale ni de tumeur métachrone n'a été signalé sur les 16 patients de l'étude (38). L'étude allemande de Probst *et al.* n'a également rapporté aucun cas de récurrence locale sur les 24 patients de l'étude (36). Les données de l'étude de Lang *et al.* de 2015 montrent un cas de récurrence sur les quatre patients inclus dans l'étude, mais deux des patients de l'étude n'ont eu aucun suivi endoscopique (37). Tous ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en considérant le faible effectif des études et les biais de sélection inhérents la nature rétrospective de recueil des données.

Daoud *et al.*, dans leur méta-analyse publiée en 2018 qui comparaient les résultats de DSM dans les pays asiatiques et occidentaux, ont conclu à une absence de différence significative en terme de récurrence (0,15 % dans les pays asiatiques mais le taux dans les pays occidentaux n'étaient pas disponibles.) Ces résultats sont cependant difficiles à interpréter : ni la proportion de récurrence dans les pays occidentaux, ni la durée moyenne de suivi des patients, ni le délai auquel le taux de récurrence a été évalué n'ont été rapportés (29).

L'étude non comparative japonaise de Yamashina *et al.* publiée en 2012 a rapporté un taux de récurrence à distance (lésion métachrone) de 7,7 % et aucun cas de récurrence locale. Cette étude est spécifique car les lésions sélectionnées dépassaient 50 mm de diamètre et la DSM a été réalisée par des endoscopistes expérimentés ; les résultats peuvent ne pas être comparables avec ceux des autres publications (39).

Aucune donnée sur le taux de récurrence comparant la DSM aux autres techniques existantes n'a été identifiée.

Taux de récurrence chez les patients avec un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett

Dans la méta-analyse non comparative de Yang *et al.*, réalisée aux Etats-Unis et publiée en 2018, le taux de récurrence post-DSM était de 0,16 % avec une durée moyenne de suivi de 23 mois (26). Cependant, ces résultats obtenus avec la DSM n'étaient pas comparés à la mucoséctomie ni à la chirurgie et ne permettent pas de faire des conclusions précises.

Les données de récurrence issues des quatre autres études réalisées dans des pays occidentaux ne sont pas rapportées ici, du fait qu'elles sont déjà prises en compte dans la méta-analyse de Yang *et al.*. Les données de ces études sont cependant détaillées en Annexe 6 (18, 32, 35, 36).

Enfin, une récurrence locale diagnostiquée à 13 mois post-DSM a été rapportée dans une étude réalisée aux Etats-Unis qui a inclus seulement quatre patients présentant un adénocarcinome superficiel (37).

Taux de récurrence chez les patients avec un carcinome superficiel épidermoïde

Dans la méta-analyse de Guo *et al.* publiée en 2014, le risque de récurrence est moins important avec la DSM comparé à la mucoséctomie (OR 0,08 IC95 % [0,03 ; 0,23] $p < 0,001$), mais le délai auquel le critère a été évalué n'a pas été précisé. Une analyse en sous-groupe, en tenant compte de la taille des lésions, a montré par ailleurs une absence de différence significative du taux de récurrence post-DSM et post-mucoséctomie quand la taille des lésions est inférieure à 20 mm de diamètre (OR 0,34 [0,06 ; 2,08] $p = 0,25$ NS). Par contre, pour les lésions de plus grande taille (> 20 mm), le risque de récurrence était significativement moins important avec la DSM (OR 0,05 [0,01 ; 0,28] $p = 0,0006$) (27). Ces résultats sont convergents avec ceux de l'étude de Furue *et al.* publiée en 2018 qui comparait la DSM à la mucoséctomie. Cette étude a montré un taux de récurrence locale statistiquement significatif plus élevé avec la mucoséctomie (6 % vs 0 % avec la DSM, $p < 0,001$) avec un délai médian d'apparition de récurrence locale de 23,5 mois (range 2-146). Une analyse en sous-groupe a montré que la différence n'était pas significative entre les deux groupes sauf pour les lésions de taille dépassant 20 mm de diamètre (taux de récurrence plus élevé avec la mucoséctomie, $p = 0,002$) (31).

L'étude non comparative rétrospective coréenne de Park *et al.* de 2016 a rapporté le diagnostic des lésions synchrones et métachrones (12,9 % au total) après une durée médiane de 16 mois mais aucun cas de récurrence locale (34), tandis qu'une étude allemande a indiqué n'avoir aucun cas de récurrence locale mais des métastases à distance (2,4 %) après une durée de suivi moyenne de 38 mois (36). Ces résultats, non comparatifs, et de faible niveau de preuve, ne permettent pas de faire de conclusion précise.

► Qualité de vie

Aucune publication évaluant la qualité de vie des patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage et traités avec la technique de DSM n'a été identifiée.

En résumé :

Les données de la littérature sur la survie sont très rares :

- seules deux études ont rapportées des données sur la survie globale à cinq ans. Une seule étude a rapporté les données de survie sans récurrence et de survie spécifique à cinq ans. Cependant, ces études sont à risque élevé de biais du fait de leur caractère rétrospectif et, même si les résultats semblent montrer une tendance vers une absence de différence significative entre la DSM et l'œsophagectomie, notamment pour la survie à cinq ans, leur faible niveau de preuve ne permet pas d'en tirer des conclusions précises.

L'analyse des données de la littérature sur le taux de récurrence montre que :

- aucune donnée de la littérature comparant le taux de récurrence post-DSM et post-œsophagectomie n'est disponible quel que soit le type histologique du cancer superficiel de l'œsophage ;
- le risque de récurrence semble être moins important avec la DSM comparé à la mucosectomie quand la taille des lésions d'un carcinome superficiel épidermoïde dépasse 20 mm de diamètre. Pour les lésions plus petites (< 20 mm), il semble ne pas exister de différence entre les deux techniques en termes de récurrence ;
- le taux de récurrence post-DSM a été rapporté dans deux méta-analyses. Dans la première, il est de 0,16 % chez des patients présentant un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett et, dans la deuxième qui ne fait pas de distinction entre les différents types de lésions, un taux de 0,43 % est rapporté. Mais ces résultats ne comparent pas la DSM à la mucosectomie ni à l'œsophagectomie et sont donc difficiles à interpréter. De plus, la durée de suivi semble assez courte ne permettant pas d'exclure une sous-estimation.

Compte tenu des limites liées à la faible qualité méthodologique des publications, des caractéristiques hétérogènes des patients ou des lésions incluses, de l'absence de précision en termes de durée de suivi des patients dans certaines publications et du faible niveau de preuve des résultats, leur interprétation doit être faite avec précaution.

Aucune publication évaluant la qualité de vie des patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage et traités avec la technique de DSM n'a été identifiée.

Tableau 4. Récidive locale et à distance.

Référence Type de publications Pays	Populations	Taille des lésions	Récidive locale ou tumeurs métachrones OR ou taux en % [IC95 %]
Cancer superficiel de l'œsophage, sans précision sur le type histologique des lésions			
Daoud <i>et al.</i> , 2018 (29) Méta-analyse - Canada DSM pays asiatiques vs DSM pays occidentaux	Patients présentant des lésions néoplasiques œsophagiennes (n=5 597)	Moyenne : pays asiatiques 25,7 mm vs pays occidentaux 34,1 mm	Taux de récurrence locale : Asiatiques 0,15 % IC95 % [0,00 ; 0,44] vs Occidentaux % non disponibles. Pas de différence significative selon les auteurs. Taux de récurrence à quel délai de suivi . Durée moyenne ou médiane de suivi des patients : non rapportée.
Sun <i>et al.</i> , 2014 (30) Méta-analyse d'études observationnelles – Chine Non comparative	Patients présentant un carcinome superficiel de l'œsophage (tout type histologique confondu) (n=1 240)	Moyenne : 25 mm (entre 16 et 37,7 mm)	Taux de récurrence locale : 0,43 %. Durée de suivi dans les études incluses : allant de >12 mois à 53 mois.
Chaves <i>et al.</i> , 2013 (38) Etude rétrospective non comparative multicentrique - Brésil	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage (n=16)	Médiane : 23,8 mm (range 6-60)	Taux de récurrence locale : 0. Tumeur métachrone : 0. Durée de suivi : non disponible.
Yamashina <i>et al.</i> , 2012 (39) Etude rétrospective non comparative - Japon	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage ≥ 50 mm de diamètre (tout type histologique) (n=39)	Médiane : 52 mm (range 50-80)	Taux de récurrence locale : 0. Tumeur métachrone : 7,7 %. Durée de suivi : non disponible.
Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie			
Yang <i>et al.</i> , 2018 (26) Revue systématique de la littérature avec méta- analyse - USA Non comparative	Patients présentant une dysplasie ou adénocarcinome sur œsophage de Barrett (n=501)	Moyenne : 27 mm IC95 % [20,9 ; 33,1]	0,16 % IC95 % [0,1 ; 0,3]. Pas de précision à quel délai, juste durée moyenne de suivi, interprétation avec précaution (en plus, courte durée moyenne de suivi). Durée moyenne de suivi : 22,9 mois IC95 % [17,5 ; 28,3].
Lang <i>et al.</i> , 2015 (37) Etude rétrospective non comparative monocentrique - USA	Patients présentant un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett (n=4)	Moyenne : 15,3 mm (range 6-60)	Récurrence locale : 1 (à 13 mois ?). Pas d'endoscopie de suivi pour deux patients quatre inclus.

Référence Type de publications Pays	Populations	Taille des lésions	Récidive locale ou tumeurs métachrones OR ou taux en % [IC95 %]
Carcinome superficiel épidermoïde			
Guo <i>et al.</i> , 2014 (27) Méta-analyse - Chine DSM vs mucosectomie	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage de type carcinomes épidermoïdes (DSM n=448 vs mucosectomie n=744)	Non disponible	DSM 0,3 % vs mucosectomie 11,5 %. OR 0,08 [0,03 ; 0,23] p<0, 001. Moins de risque avec DSM (pas de précision à quel délai les récurrences ont été évaluées). Analyse en sous-groupe tenant compte de la taille des lésions : Taux de récurrence quand taille lésion < 20 mm : OR 0,34 [0,06 ; 2,08] p=0,25 (NS). Taux de récurrence quand taille lésion > 20 mm : OR 0,05 [0,01 ; 0,28] p=0,0006. Moins de risque avec DSM.
Furue <i>et al.</i> , 2018 (31) Etude rétrospective non comparative monocentrique - Japon	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage de type carcinomes épidermoïdes (DSM n=240 vs mucosectomie n=134)	Moyenne : DSM 20,7mm (±12,4) Mucosectomie 16,5mm (±10,9) p=0,001	DSM 0 % vs mucosectomie 6 %. p<0,001 Plus de risque avec mucosectomie. Délai médian d'apparition de récurrence locale : 23,5 mois (range 2-146). Analyse en sous-groupe en fonction de la taille des lésions: différence non significative entre les deux groupes sauf taille ≥ 20mm, plus de risque de récurrence avec la mucosectomie (p=0,002).
Park <i>et al.</i> , 2016 (34) Etude rétrospective non comparative monocentrique - Corée	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage de type carcinomes épidermoïdes (n=225)	Médiane : 18,8 mm (range 2-75)	Taux de récurrence locale : 0. Taux de récurrence à distance : 12,9 % (lésions synchrones n=15 ; lésions métachrones n=11). Apparition des récurrences post-DSM après une durée médiane de suivi de 15,9 mois (IQR range 3-69).
Probst <i>et al.</i> , 2015 (36) Etude prospective non comparative monocentrique - Allemagne	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage de type carcinomes épidermoïdes (n=24)	Moyenne : 25 mm (range 15-45)	Taux de récurrence : 0. Durée moyenne de suivi : 38 mois (range 4-81). Métastase : 4,2 %.

5.3.3 Évaluation de l'efficacité technique de la DSM

La réussite de la technique proprement dite est appréciée par l'évaluation des taux de résection en bloc, de résection complète, de résection curative et de chirurgie de rattrapage. Les recommandations françaises (avis d'expert) sur la prise en charge des cancers superficiels du tube digestif publiées en 2017 (45) ont défini ces critères de la manière suivante :

- **taux de résection en bloc** : « tumeur enlevée en un seul fragment » ;
- **taux de résection complète ou « en bloc R0 »** : « résection endoscopique en un seul fragment avec des marges latérales et profondes saines (pas d'adénome ou de cancer sur les berges) à l'examen pathologique » ;
- **taux de résection curative** : « résection « en bloc R0 » associée à l'absence de signes histologiques péjoratifs de risque de métastases ganglionnaires », ces signes histologiques correspondant à un degré de différenciation de grade 3 (médiocre), une invasion lymphatique ou veineuse ou une infiltration sous-muqueuse profonde (14) ;
- **le taux de chirurgie de rattrapage** en cas de résection non curative correspond au taux d'échec de la DSM.

Ces différents critères ont été définis de manière assez homogène dans les publications françaises et internationales analysées.

L'efficacité technique de la DSM est conditionnée par l'évaluation des caractéristiques des lésions diagnostiquées pendant la période préthérapeutique. Cependant, les données de la littérature ont permis de constater que les résultats histologiques qui aident à la décision du choix de traitement (DSM, mucosectomie ou chirurgie) ne sont pas toujours concordants avec ceux de l'analyse des lésions réséquées après la DSM. L'évaluation des lésions pendant la période préthérapeutique reste prédictive. La lecture histopathologique de la pièce réséquée, qui doit être réalisée par des anatomopathologistes expérimentés, est déterminante et permet de prendre des décisions sur la suite de la prise en charge (13, 18).

Par ailleurs, les résultats obtenus avec la DSM sont influencés par le niveau d'expertise des opérateurs, les caractéristiques des patients et des lésions ainsi que la durée de suivi des patients ; une hétérogénéité des résultats est donc attendue. L'interprétation des résultats doit être faite en tenant compte de toute cette hétérogénéité.

Quatre études réalisées dans des pays occidentaux dont l'étude randomisée contrôlée de Terheggen *et al.* sont déjà incluses dans la méta-analyse de Yang *et al.* de 2018 (26). Les données de ces études sur l'efficacité technique de la DSM ne sont donc pas rapportées ici. Néanmoins, elles sont décrites et leurs données sont disponibles en Annexe 6 (18, 32, 35, 36).

Les résultats des publications analysées sont détaillés en Annexe 4 et en Annexe 6 et sont résumés dans le Tableau 6.

► Taux de résection en bloc

Aucune publication comparant le taux de résection en bloc obtenu avec la technique de DSM et la chirurgie n'a été identifiée.

Dans la méta-analyse de Guo *et al.* qui a évalué les résultats de la DSM sur les **carcinomes épidermoïdes superficiels**, le taux de résection en bloc semble être largement plus important avec la DSM qu'avec la mucosectomie, (97,1 % avec la DSM contre 49,3 % avec la mucosectomie, OR 52,76 IC95 % [25,57 ; 108,84] $p < 0,001$) (27).

Les résultats de la méta-analyse non comparative de Sun *et al.* de 2014 ont montré un taux de résection en bloc assez élevé de 99 % avec la technique de DSM, voire 100 % quand la taille des lésions était en dessous de 25 mm (30). Dans l'étude japonaise de Yamashita *et al.* de 2012, il a été montré que quand la DSM était réalisée par des endoscopistes expérimentés, ce taux pouvait également atteindre 100 % même avec des lésions dépassant 50 mm de diamètre (39). L'étude brésilienne de Chaves *et al.* de 2013 a par ailleurs rapporté un taux de résection en bloc de

81 % (38). Tous ces résultats sont convergents avec ceux de la méta-analyse de Daoud *et al.* de 2018 qui conclue à un meilleur taux de résection en bloc dans les pays asiatiques comparé à celui obtenu dans les pays occidentaux (Asiatiques : 98,93 % [97,96 ; 99,64], Occidentaux : 91,61 % [86,50 ; 95,66] (29).

Par ailleurs, une méta-analyse évaluant les résultats avec la DSM spécifiquement sur les **adénocarcinomes superficiels sur œsophage de Barrett** a montré un taux de résection en bloc de près de 93 % (inclusion d'études réalisées dans les pays asiatiques et occidentaux) (26). Le taux était de 95 % avec les **carcinomes épidermoïdes superficiels** d'après les résultats d'une autre méta-analyse d'une équipe coréenne (28) (près de 94 % dans une étude coréenne et 100 % dans une étude allemande publiée en 2015 (34, 36)). Tous ces résultats, non comparatifs, sont rapportés à titre descriptif.

Il est important de préciser que ces résultats sont de faible niveau de preuve car la majorité des études (y compris celles incluses dans les méta-analyses) est de type rétrospectif, à risque élevé de biais. Ils sont rapportés uniquement à titre descriptif.

► Taux de résection R0 ou résection complète

Aucune publication comparant le taux de résection R0 obtenu avec la technique de DSM et la chirurgie n'a été identifiée.

Les données non comparatives ont montré un taux de résection R0 allant de 88 à 92 %, **tous types histologiques confondus**. Dans la méta-analyse de Sun *et al.* de 2014, le taux global de résection R0 était de 90 %, avec toutefois de meilleurs résultats pour les lésions de petite taille (< 25 mm), 92 % contre 85 % pour les lésions dont la taille dépasse 25 mm ($p < 0,001$) (30). L'étude rétrospective japonaise de Yamashina *et al.* de 2012 a rapporté par ailleurs un taux de résection R0 de 92 % avec des lésions de taille dépassant 50 mm mais la DSM a été réalisée par des endoscopistes expérimentés (39).

L'étude rétrospective de Furue *et al.* publiée en 2018 comparait la DSM et la mucosectomie dans le cadre du traitement des **carcinomes superficiels épidermoïdes** et a montré un taux de résection complète statistiquement plus élevé avec la DSM comparé à la mucosectomie (91,6 % avec la DSM vs 48,3 % avec la mucosectomie, $p < 0,001$). Une analyse en sous-groupe en fonction de la taille des lésions a montré qu'il existait une différence significative entre les deux groupes quel que soit la taille des lésions (76,1 % mucosectomie vs 100 % DSM quand la taille est inférieure à 15 mm de diamètre) (31). Le taux de résection R0 obtenu avec la DSM lors du traitement des carcinomes superficiels épidermoïdes était compris entre 89,4 et 91,7 % dans une méta-analyse et deux études rétrospectives non comparatives (28, 34, 36).

Avec les **adénocarcinomes superficiels sur œsophage de Barrett**, les résultats de la DSM en termes de taux de résection R0 semblent toutefois moins bons, avec un taux de près de 75 % dans la méta-analyse de Yang *et al.* de 2018. Ce résultat pourrait être en partie expliqué par le fait que cette méta-analyse a inclus à la fois des études réalisées dans les pays asiatiques et occidentaux (26), même si Daoud *et al.* ont conclu à une absence de différence en comparant le taux de résection R0 obtenus dans ces deux régions du monde, tout type histologique confondu (données de comparaison non disponibles) (29).

Les données existantes, non comparatives et de faible niveau de preuve, ne permettent pas de faire des conclusions précises sur le taux de résection R0.

► Taux de résection curative

Aucune publication comparant le taux de résection curative obtenu avec la technique de DSM et la chirurgie n'a été identifiée.

La méta-analyse de Guo *et al.* de 2014, comparant le taux de résection curative chez les patients présentant un **carcinome superficiel épidermoïde** de l'œsophage traités avec la DSM et ceux avec la technique de mucosectomie, a montré que les résultats étaient meilleurs avec la DSM

avec un taux de 92 % comparé à celui obtenu avec la mucosectomie qui était de 52 % (OR 13,90 IC95 % [4,84 ; 39,95] (27).

Par ailleurs, les données de la méta-analyse de Daoud *et al.* de 2018 ont montré que **tous types histologiques** de cancer superficiel de l'œsophage confondus, le taux de résection curative avec la DSM était de 67 %, avec un taux de 68 % dans les pays asiatiques contre 64 % dans les pays occidentaux (mais cette différence n'était pas significative selon les auteurs) (29).

Dans la méta-analyse de Yang *et al.* de 2018, ayant inclus à la fois des études réalisées dans les pays asiatiques et dans les pays occidentaux et ayant évalué les **adénocarcinomes superficiel sur œsophage de Barrett**, le taux de résection curative était près de 65 % (26). L'étude rétrospective japonaise de Yamashina de 2012 a rapporté par ailleurs un taux de résection curative de près de 70 % avec des lésions de taille dépassant 50 mm ; la DSM était cependant réalisée par des endoscopistes expérimentés (39). Cependant, les résultats de ces deux publications ne sont pas comparables, les caractéristiques de lésions incluses étant hétérogènes.

Les études non comparatives évaluant les **carcinomes épidermoïdes** ont montré un taux de résection curative de 77 % dans l'étude coréenne de Park *et al.* de 2016 (34) et un taux assez faible de 45 % dans l'étude allemande de Probst *et al.* de 2015 qui a inclus un nombre limité de patients (n=24) (36).

L'interprétation de ces résultats doit être faite en tenant compte de la faible qualité méthodologique des publications qui sont à risque élevé de biais.

► Taux de chirurgie de rattrapage

En cas d'échec de la DSM, un traitement additionnel est souvent indispensable notamment une chirurgie de rattrapage, mais les données de la littérature ont montré que les patients peuvent également être traités par radiochimiothérapie ou par un traitement endoscopique additionnel (DSM ou autres techniques). Le choix des traitements additionnels dépend de l'état du patient et des résultats de l'analyse anatomopathologique des lésions réséquées.

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

La méta-analyse de Yang *et al.* de 2018 (26) incluant les données de quatre études réalisées dans des pays occidentaux (18, 32, 35, 36) n'a pas évalué le taux de chirurgie de rattrapage. Les données des études qui ont rapporté ce critère sont donc décrites ici.

L'étude randomisée contrôlée de Terheggen *et al.* publiée en 2017 a montré un taux de chirurgie de rattrapage de 20 % dans le groupe DSM, correspondant à quatre patients chez qui l'invasion en profondeur des lésions a dépassé la couche intra-muqueuse (trois cas de sm1 et un cas de sm2). Dans le groupe mucosectomie, le taux de chirurgie de rattrapage était de 15 % (deux cas de sm1 et un cas de sm2) (32). Höbel *et al.* ont obtenu des résultats similaires avec un taux de chirurgie de rattrapage post-DSM de 22,7 % (35). Dans l'étude de Chevaux *et al.* de 2015, 12,7 % des patients parmi ceux dont la résection était non curative ont eu besoin d'œsophagectomie de rattrapage et 5,4 % ont été traités par radiothérapie additionnelle (18). De même, dans l'étude de Probst *et al.* de 2015, parmi les 14 patients ayant eu une résection non curative, seuls cinq ont eu une œsophagectomie de rattrapage, huit patients ont refusé l'intervention et un patient n'a pas été opéré pour cause de comorbidités (36). Dans ces études, toutes réalisées dans des pays européens, le nombre de patients inclus était relativement limité.

Carcinomes épidermoïdes superficiels

Dans l'étude non comparative coréenne de Park *et al.* de 2016, sur les 60 patients ayant eu une résection non curative, dix ont eu une œsophagectomie de rattrapage. Douze patients ont eu soit une DSM additionnelle, soit une radiothérapie ou une chimiothérapie ou l'ensemble des deux. Les 38 patients restant ont été placés sous observation. Sur l'ensemble des patients inclus, la chirurgie de rattrapage correspondait à 4,4 % (10 sur 225 patients inclus). Les données sur le suivi

au long cours de ces patients ne sont pas toutes disponibles (34). D'autres études n'ont rapporté aucun cas de chirurgie de rattrapage (36, 39). Dans l'étude de Yamashina *et al.* réalisée sur des lésions de plus de 50 mm de diamètre, parmi les dix résections non curatives, sept ont été traitées avec chimioradiothérapie (39).

En résumé, les données ont montré que l'invasion de la couche sous-muqueuse est l'une des causes d'une résection non curative. Le taux de chirurgie de rattrapage suite à une résection non curative post-DSM semble être assez élevé, pouvant atteindre jusqu'à plus 20 % dans les études réalisées dans les pays occidentaux. D'autres traitements additionnels sont cependant utilisés comme la radiochimiothérapie.

En résumé, les données de la littérature sur l'efficacité technique suggèrent les résultats suivants :

Résection en bloc

- Absence de publications comparant la DSM à la chirurgie.
- Taux de résection en bloc plus important avec la DSM comparé à la mucosectomie, sur les lésions de type carcinome épidermoïde superficiel.
- Absence de données comparant la DSM et la mucosectomie sur les lésions de type adénocarcinomes superficiels sur œsophage de Barrett.
- Taux de résection pouvant être élevé avec des lésions de taille très large si DSM réalisée par des endoscopistes expérimentés.
- Taux de résection en bloc meilleur dans les pays asiatiques comparé à celui obtenu dans les pays occidentaux.

Résection complète ou résection R0

- Absence de données comparant le taux de résection R0 entre DSM et chirurgie.
- Taux de résection complète (R0) plus important avec la DSM comparé à la mucosectomie, sur les lésions de type carcinome épidermoïde superficiel.
- Meilleurs résultats avec les lésions de petite taille (< 25 mm).
- Mais données non comparatives et de faible niveau de preuve ne permettant pas de faire des conclusions précises sur le taux de résection R0.

Résection curative

- Absence de publications comparant la DSM et la chirurgie.
- Taux de résection curative plus important avec la DSM comparée à la mucosectomie, sur les lésions de type carcinome épidermoïde superficiel, absence de données comparatives sur les adénocarcinomes superficiels sur œsophage de Barrett.

Chirurgie de rattrapage

- Prise en charge des résections non curatives par chirurgie de rattrapage mais également par radiochimiothérapie ou par un traitement endoscopique additionnel (DSM ou autres techniques).
- Taux de chirurgie de rattrapage suite à une résection non curative post-DSM assez élevé dans les pays occidentaux.
- Résection non curative essentiellement en cas d'invasion de la couche sous-muqueuse.
- Choix des traitements additionnels en fonction de l'état du patient et des résultats de l'analyse anatomopathologique des lésions réséquées.

L'interprétation de ces résultats doit être faite en tenant compte des limites méthodologiques des publications analysées, des caractéristiques hétérogènes des patients et des lésions incluses, du nombre limité des patients inclus dans les études réalisées dans les pays occidentaux, du faible niveau de preuve des résultats et du niveau de compétence différent des opérateurs.

► Données du registre initié par la SFED sur l'efficacité technique de la DSM

Un registre « destiné à apprécier l'état et l'évolution de la pratique de la DSM a été initié en 2007-2008 sous l'égide de la Société française d'endoscopie digestive (SFED) » (46). L'analyse des données de ce registre a fait l'objet de trois publications (14, 46, 47).

Au total, les données de 314 patients (avec 319 lésions) ayant présenté un cancer superficiel dans l'une des cinq localisations digestives (œsophage, estomac, duodénum, colon et rectum) et traités entre 2010 et 2013 avec la technique de DSM dans 14 centres publics et privés ont été analysées. Tous les centres ont inclus des patients avec une variabilité, le nombre médian de DSM par centre étant de 10 (IQR 4,5 ; 44,5). Les résultats ont été comparés à ceux de la période entre 2008 et 2010.

Toutes localisations confondues, l'âge moyen des patients était de 65 ans. La taille moyenne des lésions était de 39 mm de diamètre, contre 32 mm en 2008-2010. La localisation des tumeurs était majoritairement gastrique avec 32,6 %. La localisation œsophagienne était en augmentation par rapport à 2008-2010 (qui était de 14,4 %) et représentait 22,6 % en 2013.

L'analyse du registre a montré les résultats de l'efficacité technique dans les localisations œsophagiennes (cf. Tableau 5). On peut constater un taux de résection en bloc à 100 % et un taux de résection R0 d'un peu plus de 80 %. L'analyse des données de la période 2010-2013 a permis à la SFED de conclure que toutes localisations confondues, la qualité de la résection est meilleure comparée aux années précédentes mais le taux de la résection R0 reste relativement faible (14).

Tableau 5. Efficacité technique de la DSM : résultats du registre SFED dans les localisations œsophagienne (2010-2013) (14).

Localisation des tumeurs par type histologique		Résection en bloc	Résection R0	Résection curative
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	n	31/31	26/31	12/27
	%	100	83,9	7,4
Adénocarcinome sur œsophage de Barrett	n	38/38	31/38	2/33
	%	100	81,6	6,1

Tableau 6. Efficacité technique de la DSM.

Référence	Populations	Taille des lésions	Taux de résection en bloc % [IC95 %]	Taux de résection R0 % [IC95 %]	Taux de résection curative % [IC95 %]
Cancer superficiel de l'œsophage, sans précision sur le type histologique des lésions					
Daoud <i>et al.</i> , 2018 (29) Méta-analyse - Canada DSM pays asiatiques vs DSM pays occidentaux	Patients présentant des lésions néoplasiques œsophagiennes (n=5 597)	Moyenne : pays asiatiques 25,7 mm vs pays occidentaux 34,1 mm	Asiatiques : 98,93 % [97,96 ; 99,64] Occidentaux : 91,61 % [86,50 ; 95,66] Meilleur résultats dans les pays asiatiques selon les auteurs (données de comparaison non disponibles)	Asiatiques : 88,55 % [85,56 ; 91,25] Occidentaux : non disponible Pas de différence significative selon les auteurs	Ensemble : 67,30 % [54,85 ; 78,64] Asiatiques : 68,45 % [52,73 ; 82,28] Occidentaux : 64,35 % [56,45 ; 71,88] Pas de différence significative entre les deux groupes selon les auteurs. Estimation de la différence entre les deux groupes, IC de la différence et p non disponibles
Sun <i>et al.</i> , 2014 (30) Méta-analyse d'études observationnelles non comparative - Chine	Patients présentant un carcinome superficiel de l'œsophage (n=1 240)	Moyenne : 25 mm (entre 16 et 37,7 mm)	99 % [99 ; 100] Stratification sur la taille des lésions : Diamètre ≥ 25 mm : 99 % [98 ; 100] Diamètre < 25 mm : 100 % [99 ; 100] Pas de différence significative selon les auteurs	90 % [87 ; 93] Stratification sur la taille des lésions : Diamètre ≥ 25 mm : 85 % [80 ; 90] Diamètre < 25 mm : 92 % [89 ; 95] Meilleurs résultats avec les lésions de petite taille (p<0,0001)	Non disponible
Chaves <i>et al.</i> , 2013 (38) Etude rétrospective non comparative multicentrique - Brésil	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage (n=16)	Médiane : 23,8 mm (range 6-60)	81,2 %	Non disponible	Non disponible
Yamashina <i>et al.</i> , 2012 (39) Etude rétrospective non comparative - Japon	Patients présentant un cancer superficiel de l'œsophage ≥ 50 mm de diamètre (n=39)	Médiane : 52 mm (range 50-80)	100 %	92 %	69,7 %

Traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des cancers superficiels de l'œsophage
Rapport d'évaluation technologique

Référence	Populations	Taille des lésions	Taux de résection en bloc % [IC95 %]	Taux de résection R0 % [IC95 %]	Taux de résection curative % [IC95 %]
Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie					
Yang <i>et al.</i> , 2018 (26) Méta-analyse non comparative - USA	Patients présentant une dysplasie ou adénocarcinome sur œsophage de Barrett (n=501)	Moyenne : 27 mm IC95 % [20,9 ; 33,1]	92,9 % [90,3 ; 95,1]	74,5 % [66,3 ; 81,9]	64,9 % [55,7 ; 73,6]
Lang <i>et al.</i> , 2015 (37) Etude rétrospective non comparative monocentrique - USA	Patients présentant un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett (n=4)	Moyenne : 15,3 mm (range 6-60)	75 %	75 % (critère principal)	Non évaluée
Carcinome superficiel épidermoïde					
Guo <i>et al.</i> , 2014 (27) Méta-analyse - Chine DSM vs mucosectomie	Patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade précoce (DSM n=448 vs mucosectomie n=744)	Non disponible	DSM 97,1 % vs mucosectomie 49,3 % OR 52,76 IC95 % [25,57 ; 108,84] (p<0,001) Taux de résection en bloc plus élevé avec DSM	Non disponible	DSM 92,3 % vs mucosectomie 52,7 % OR 13,90 [4,84 ; 39,95] (p<0,001) Taux de résection curative plus élevé avec DSM
Kim <i>et al.</i> , 2014 (28) Méta-analyse non comparative - Corée	Patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel ou dysplasie de l'œsophage (n=609)	En moyenne : entre 22-52 mm	95,1 % IC95 % [92,6 ; 96,8]	89,4 % [86,2 ; 91,9] Taux de résection complète en fonction de la situation géographique : Japon : 91,9 % [88,8 ; 94,2] Autres pays (Taiwan, Hong Kong, France, Italie) : 81,6 % [72,3 ; 88,3]	Non disponible
Furue <i>et al.</i> , 2018 (31) Etude rétrospective non comparative monocentrique - Japon	Patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade précoce (DSM n=240 vs mucosectomie n=134)	Moyenne : DSM 20,7 mm (±12,4) Mucosectomie 16,5 mm (±10,9) p=0,001		DSM 91,6 % vs mucosectomie 48,3 % p<0,001 plus de résection complète avec DSM	

Traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des cancers superficiels de l'œsophage
Rapport d'évaluation technologique

Référence	Populations	Taille des lésions	Taux de résection en bloc % [IC95 %]	Taux de résection R0 % [IC95 %]	Taux de résection curative % [IC95 %]
Park <i>et al.</i> , 2016 (34) Etude rétrospective non comparative monocentrique - Corée	Patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage (n=225)	Médiane : 18,8 mm (range 2-75)	93,9 %	89,7 %	77,0 %
Probst <i>et al.</i> , 2015 (36) Etude prospective non comparative monocentrique - Allemagne	Patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage (n=24)	Moyenne : 25 mm (range 15-45)	100 %	91,7 %	45,8 %

5.4 Données des méta-analyses et des études analysées sur la sécurité de la DSM

La sécurité de la technique de DSM a été évaluée essentiellement à partir de données rapportées souvent à titre descriptif dans des études rétrospectives. En France, un registre dédié à la pratique de la DSM, avec un recueil prospectif des données a été initié par la SFED mais les résultats publiés en 2017 correspondent uniquement aux données recueillies jusqu'en 2013 (14).

Les résultats obtenus avec la DSM sont influencés par le niveau d'expertise des opérateurs, les caractéristiques des patients et des lésions ainsi que la durée de suivi des patients, une hétérogénéité des résultats est donc attendue. L'interprétation des résultats doit être faite en tenant compte de cette hétérogénéité, d'autant plus que tous ces critères ne sont pas tous rapportés de manière systématique dans les publications.

5.4.1 Critère principal d'évaluation de la sécurité : mortalité

Le principal critère d'évaluation de la sécurité est le décès potentiellement induit par la DSM comparé à celui suite à une mucosectomie ou à une œsophagectomie mais les résultats de l'évaluation de ce critère n'étaient pas disponibles dans toutes les publications analysées. Le taux de mortalité spécifique lié au cancer ainsi que le taux de la mortalité toutes causes sont également rapportés dans ce travail.

Il est à noter que la méta-analyse de Yang *et al.* de 2018 (26) incluant les données de quatre études réalisées dans des pays occidentaux (18, 32, 35, 36) n'a pas évalué la mortalité (mortalité liée à la procédure, mortalité liée au cancer et mortalité toutes causes). Les données des études qui ont rapporté ces critères sont donc décrites ici.

► Mortalité liée à la procédure

Les méta-analyses analysées ne rapportaient pas de données sur la mortalité liée à la procédure.

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

Trois études dont une randomisée contrôlée et deux rétrospectives n'ont rapporté aucun cas de mortalité liée à la DSM (18, 32, 36), ni liée à la mucosectomie (32).

Carcinomes épidermoïdes superficiels

De même, en ce qui concerne les études ayant évalué la mortalité liée à la procédure chez les patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel, aucun cas de décès lié à la DSM n'a été signalé. Min *et al.* ont évalué le décès à 60 jours et n'ont rapporté aucun cas de décès aussi bien dans le groupe DSM que dans le groupe chirurgie (33). Furue *et al.* n'ont rapporté aucun cas de décès lié à la procédure ni dans le groupe DSM ni dans celui de mucosectomie dans leur étude publiée en 2018 (31). Probst *et al.*, dans leur étude non comparative publiée en 2015, n'ont également rapporté aucun cas de décès (36).

Tous types histologiques confondus, aucun cas de décès lié à la DSM n'a été rapporté non plus par Chaves *et al.* dans leur étude rétrospective n'ayant inclus cependant que 16 patients (38).

En résumé, aucun cas de mortalité liée à la DSM n'a été rapporté. Dans les études comparatives, aucun cas de décès lié à la chirurgie ni à la mucosectomie n'a également été rapporté. Il s'agit cependant dans la majorité des cas d'études ayant inclus un nombre limité de patients ce qui ne permet pas d'en tirer des conclusions.

► Mortalité liée au cancer

Les méta-analyses analysées ne rapportaient pas de données sur la mortalité spécifique liée au cancer de l'œsophage. Les données de trois études non comparatives sont disponibles.

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

Les données sur la mortalité spécifique sont assez limitées. Ainsi, les deux études non comparatives de 2015 de Chevaux *et al.* et Probst *et al.* (réalisées dans deux pays occidentaux), la mortalité spécifique liée au cancer était respectivement de 2,7 % et 2,3 % (18, 36).

Carcinomes épidermoïdes superficiels

Dans leur étude rétrospective comparant la DSM et la mucosectomie, Furue *et al.* ont rapporté un taux de mortalité lié au cancer de 1,3 % dans le groupe DSM contre 1,5 % dans le groupe mucosectomie (pas de données de comparaison statistique) (31). L'équipe coréenne de Park *et al.*, dans leur étude non comparative publiée en 2016, a rapporté un taux de mortalité spécifique de 0,3 % (34). L'étude de Probst *et al.* de 2015, ayant inclus un nombre limité de patients (24 patients au total), a rapporté un taux de mortalité spécifique plus élevé de 4,2 % (36).

En résumé, les résultats sur le taux de mortalité spécifique sont assez hétérogènes, allant de 0,3 à 4,2 % (la durée de suivi (médiane ou moyenne) des patients dans les différentes publications est renseignée dans le Tableau 7). Les caractéristiques des lésions et des patients peuvent expliquer en partie cette hétérogénéité. Le taux de mortalité spécifique des patients traités avec la technique DSM comparé à celui des patients traités avec la chirurgie ou la mucosectomie n'est pas disponible.

► Mortalité toutes causes

Les méta-analyses analysées ne rapportaient pas de données sur la mortalité toute cause.

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

Les études rétrospectives ont rapportées les résultats suivants relatifs à la mortalité toutes causes :

- un décès (2,5 %) après une œsophagectomie de rattrapage dans l'étude de Terheggen de 2017. Pour rappel, sept patients traités initialement par DSM ou mucosectomie ont eu besoin d'une chirurgie de rattrapage. Il n'était pas précisé dans la publication si le patient décédé était dans le groupe DSM ou mucosectomie (32) ;
- un taux de mortalité toutes causes de 8 % dans l'étude de Chevaux *et al.* (18) ;
- trois décès sur les 24 patients inclus (3,4 %) dans l'étude de Probst *et al.* (36).

La durée de suivi (médiane ou moyenne) des patients dans les différentes publications est renseignée en Annexe 6).

Carcinomes épidermoïdes superficiels

Dans l'étude de Min *et al.* de 2018 comparant la DSM à la chirurgie, le taux de mortalité toutes causes après appariement sur le score de propension a été de 5,0 % (6/120) dans le groupe DSM contre un taux qui semble être plus élevé de 11,7 % (14/120) dans le groupe œsophagectomie (comparaison statistique non réalisée) (33).

Dans l'étude non comparative de Park *et al.* publiée en 2016, le taux de mortalité toutes causes a été de 7,6 % (20/261 patients) (34). Ce taux était relativement plus élevé de 33,3 % (8/24 patients inclus) dans l'étude de Probst *et al.* de 2015 (36).

Dans l'étude non comparative de Chaves *et al.* de 2013, aucun cas de décès n'a été rapporté dans cette étude évaluant les résultats des patients atteints de cancer superficiel de l'œsophage, tous types histologiques confondus et traités avec la DSM (38).

La durée de suivi (médiane ou moyenne) des patients dans les différentes publications est renseignée en Annexe 6).

En résumé, les données de la littérature relatives à la mortalité ont montré les résultats suivants :

- aucun cas de décès lié à la DSM n'a été rapporté dans les études qu'elles soient ou non comparatives ;
- aucun cas de décès lié à la chirurgie ou à la mucosectomie n'a été rapporté dans les études comparatives ;
- le taux de mortalité spécifique des patients traités avec la technique de DSM comparé à celui des patients traités avec la chirurgie n'est pas disponible ;
- une étude a rapporté des taux de mortalité liée au cancer suite à une DSM et une mucosectomie mais les données de comparaison statistique ne sont pas disponibles et ne permettent pas de faire des conclusions ;
- le taux de mortalité toutes causes semble être plus important dans le groupe chirurgie comparé à celui du groupe DSM, mais il s'agit des résultats d'une étude à risque de biais assez élevé ;
- les résultats sur le taux de mortalité spécifique et sur la mortalité toutes causes sont assez hétérogènes, les caractéristiques des lésions et des patients inclus pouvant expliquer en partie cette hétérogénéité ;
- un risque de sous-estimation du taux de mortalité ne peut pas être exclu en raison du nombre assez limité des patients inclus et de la faible qualité méthodologiques des publications analysées.

5.4.2 Critères secondaires d'évaluation de la sécurité : le taux des complications

Plusieurs effets indésirables qui surviennent fréquemment au cours d'une DSM ont été identifiés.

Il convient d'emblée de souligner que les données sur les taux de complications à la suite d'une DSM proviennent d'études portant sur un nombre limité de centres (souvent étude monocentrique), ou ceux des DSM réalisées dans des centres spécialisés, **ce qui pourrait conduire à une sous-estimation des taux de complications**, comme l'ont spécifié notamment Odagiri *et al.* dans leur étude publiée en 2017 (48).

Les données de la littérature analysées sont synthétisées dans le Tableau 7, les résultats de chaque publication sont détaillés en annexe (*cf.* Annexe 4 pour les méta-analyses ; Annexe 6 et Annexe 7 pour les études).

Les données de quatre études réalisées dans des pays occidentaux, dont l'étude randomisée contrôlée de Terheggen *et al.* de 2017 (32) ont déjà été incluses dans la méta-analyse de Yang *et al.* publiée en 2018 (26). Les données de ces études sur les complications de la DSM ne sont donc pas rapportées ici. Les données de ces quatre études sont cependant disponibles en Annexe 6 (18, 32, 35, 36).

On distingue les complications précoces de celles survenant plus tardivement. Cependant, la définition est variable suivant les études :

- complications précoces : survenant essentiellement pendant la procédure ou dans les 24h post-procédure, mais parfois, jusqu'à cinq jours après la procédure, surtout pour les saignements ;
- complications tardives : au-delà de 24 ou 48h post-procédure.

► Taux de complications immédiates

Dans la méta-analyse de Yang *et al.* de 2018, évaluant les résultats des patients présentant un adénocarcinome sur œsophage de Barrett ou une dysplasie, les complications ont été considérées comme étant immédiates quand elles survenaient dans les 48 heures post-DSM. Il a été rapporté

un taux de complications immédiates de près de 5 % (IC95 % [2,0 ; 8,8]) (26). Cependant, il s'agit de résultats d'une méta-analyse d'études non comparatives.

L'étude comparative de Min *et al.* de 2018, comparant les résultats des patients atteints de carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage traités avec la DSM et la chirurgie, a montré un taux d'effets indésirables jugé de survenue précoce¹¹ par les auteurs de 8,9 % dans le groupe DSM (micro-perforation et perforation franche) et de 48,2 % dans le groupe chirurgie (à type de complications pulmonaires, cardiovasculaires, de paralysie de la corde vocale, d'infection de la plaie et de fuites anastomotiques). Le risque de complications est significativement plus important avec la chirurgie ($p < 0,001$) (33).

► Taux de complications tardives

La méta-analyse non comparative de Yang *et al.* de 2018 a rapporté un taux de complications tardives de 10,5 % (des sténoses notamment), survenant au-delà de 48 heures post-DSM, après une durée moyenne de suivi de près de 23 mois (26).

L'étude comparative de Min *et al.* publiée en 2018 a conclu à une absence de différence significative du taux de complications survenant tardivement après une DSM (10,2 %, à type de sténose) et l'œsophagectomie (16,8 %, essentiellement des sténoses également) chez les patients atteints de carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage ($p = 0,107$) (33).

► Perforation

La perforation a été définie de manière assez homogène dans les publications analysées. Dans le registre initié par la SFED, un diagnostic de perforation était prononcé lorsqu'une atteinte profonde de la musculature (*muscularis propria*), de la graisse médiastinale ou mésentérique est visualisée directement en endoscopie, ou lors de l'observation de l'air libre par radiographie simple ou par scanner ou quand une exsufflation péritonéale pendant la procédure est nécessaire. Un emphysème sous-cutané n'est pas considéré comme une perforation lorsqu'aucun des critères susmentionnés n'est pas satisfait (14).

Sato *et al.* en 2014 ont précisé qu'une perforation est diagnostiquée en présence de signes de l'examen d'imagerie combinés avec des signes cliniques tels que des douleurs et/ou une fièvre élevée. En effet, un emphysème médiastinal peut se développer après la DSM sans nécessairement être accompagné de perforation (absence de séreuse dans l'œsophage) ; la présence d'air libre à l'examen d'imagerie sans aucun signe clinique ne devrait donc pas être considérée comme étant une perforation (49).

Les données de la littérature ont montré un taux de perforation pouvant aller de 0 à près de 6 %, tous types histologiques confondus (*cf.* Tableau 7). Dans les deux études non comparatives publiées par Chaves *et al.* en 2013 et Lang *et al.* 2015, aucun cas de perforation n'a été signalé. Il s'agit cependant d'études réalisées dans des pays occidentaux ayant inclus un nombre très limité de patients (37, 38). D'autre part, l'équipe chinoise de Sun *et al.* a rapporté dans leur méta-analyse d'études non comparatives de 2014 un taux de perforation de 1 %. Une stratification sur la taille des lésions a montré que les perforations surviennent surtout avec les lésions de taille dépassant 25 mm de diamètre. Par ailleurs, une stratification sur les années de publications des études incluses dans la méta-analyse a montré également que le risque de perforation semble diminuer à partir de 2011, pouvant être expliqué en partie par un niveau de compétence plus élevé des opérateurs (30).

Le degré de sévérité des perforations n'était pas précisé dans toutes les publications. Daoud *et al.*, dans leur méta-analyse publiée en 2018, ont cependant conclu à une absence de différence significative du taux de perforation nécessitant une intervention chirurgicale suite à une DSM effectuée dans les pays asiatiques et occidentaux (différence entre les deux groupes de 0,00 % IC95 % [0,00 ; 0,14] (29).

¹¹ Pas de définition précise dans la publication.

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

Yang *et al.*, dans leur méta-analyse publiée en 2018, ont rapporté un taux de perforation de 1,5 % mais des données comparant la DSM à la chirurgie ou à la mucosectomie ne sont pas disponibles. Par ailleurs, le degré de sévérité de ces perforations n'était pas précisé (26).

Carcinomes épidermoïdes superficiels

Selon les données de la méta-analyse de Guo *et al.*, le risque de perforation est plus élevé avec la DSM qu'avec la mucosectomie (OR 2,19 [1,08 ; 4,47] $p=0,03$). Les auteurs n'ont pas précisé s'il s'agissait de complications précoces ou tardives, ni renseigné leur degré de sévérité (27). L'étude rétrospective comparative de Furue *et al.* publiée en 2018 a montré également un risque statistiquement plus élevé de perforation avec la DSM comparé à la mucosectomie (6,2 % DSM contre 0 % avec la mucosectomie $p=0,002$), et il semble que la différence est significative quand la taille des lésions dépasse les 15 mm de diamètre. Les auteurs n'ont pas précisé le degré de sévérité des perforations (31).

Min *et al.* ont indiqué que le taux de micro-perforation était 6,4 % et celui de perforation franche de 2,5 % dans le groupe DSM, aucun cas bien entendu dans le groupe œsophagectomie, celle-ci étant radicale (33).

Dans deux études non comparatives, les auteurs ont précisé la prise en charge des perforations permettant de juger leur degré de sévérité. Kim *et al.* ont rapporté 5 % de perforation, et seul un patient a eu besoin d'une intervention chirurgicale en urgence, les autres patients ont été traités par voie endoscopique (28). D'autre part, Park *et al.* ont indiqué que le taux de perforation atteignait 4,6 % (12/261 patients inclus). Six patients ont été traités par voie endoscopique et trois autres uniquement mis sous observation. Aucun des patients n'a eu besoin d'autres traitements complémentaires (34). Enfin, aucun cas de perforation n'a été rapporté par Probst *et al.* (36).

► Saignement post-DSM ou hémorragie

Dans le registre de la SFED, le saignement était défini comme la survenue de symptômes cliniques et biologiques indiquant une hémorragie gastro-intestinale après une DSM. Les saignements survenant pendant la procédure traités lors de l'endoscopie initiale sans nécessité d'une endoscopie supplémentaire ni d'une transfusion sanguine n'ont pas été considérés comme des complications (14).

La survenue du saignement peut être immédiate (en peropératoire) ou tardive (devant une hémartémèse ou méléna, ou en cas de diminution du taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dl nécessitant une hémostase endoscopique ou une transfusion ou une intervention chirurgicale (embolisation, chirurgie après le traitement)).

Les données de la méta-analyse de Guo *et al.* de 2014 ont montré une absence de différence significative du risque de saignement avec la technique de DSM comparée à la mucosectomie chez les patients présentant un carcinome épidermoïde superficiel (OR 0,74 [0,20 ; 2,74] $p=0,65$) (27). Dans l'étude rétrospective comparative de Furue *et al.* publiée en 2018, aucun cas de saignement majeur (nécessitant une transfusion) n'a été rapporté (31).

Aucune donnée sur le taux de saignement comparant la DSM avec la chirurgie n'est disponible.

Dans la méta-analyse d'études non comparatives de Yang *et al.* publiée en 2018 qui a évalué les résultats de la DSM chez les patients présentant un adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade, le taux de saignement était de 1,8 %. Toutefois, les données comparant la DSM à la chirurgie ou à la mucosectomie ne sont pas disponibles. Par ailleurs, le degré de sévérité des saignements n'était pas précisé (26).

Dans les études non comparatives, le taux de saignement est très variable, allant de 0 % à un taux qui peut être assez élevé de 25 %, par exemple, dans une étude qui a toutefois inclus un nombre très limité de patients (quatre patients au total), un saignement sévère par ailleurs, ayant nécessité

une admission pour transfusion ou une surveillance nocturne des numérations globulaires (37). Par contre, dans les deux études rétrospectives de Chaves *et al.* de 2013 (38) et celle de Probst *et al.* de 2015 (36), aucun cas de saignement n'a été rapporté.

Il est à noter que Daoud *et al.*, dans leur méta-analyse publiée en 2018, ont rapporté un taux de saignement dans les pays asiatiques de l'ordre de 0,58 %, celui dans les pays occidentaux non disponible (différence entre les deux groupes 0,64 IC95 % [0,02 ; 1,81] (29).

► Sténose post-DSM

La sténose post-DSM a été définie dans les publications comme l'incapacité de faire passer un endoscope standard de 1 cm, ou un rétrécissement nécessitant une dilatation endoscopique.

Carcinomes épidermoïdes superficiels

Guo *et al.*, dans leur méta-analyse publiée en 2014, ont conclu à une absence de différence significative du taux de survenue de sténose suite à un traitement avec technique de la DSM comparée à la mucosectomie (OR 1,14 [0,71 ; 1,84] $p=0,59$). Le délai d'apparition des sténoses par rapport aux procédures n'était pas précisé (27). L'étude rétrospective comparative de Furue *et al.* publiée en 2018 a montré également une absence de différence entre les deux groupes (7,3 % avec la DSM contre 9,7 % avec la mucosectomie, $p=0,115$) (31). Dans leur méta-analyse, Guo *et al.* précisait que les résultats obtenus laissent supposer que les sténoses surviennent quand la taille des lésions dépasse les 3/4 de la circonférence (27). Cette hypothèse semble être convergente avec ceux d'étude non comparative de Park *et al.* publiée en 2016 (taux de survenue de sténose de 6,5 %). En effet, chez les patients présentant des lésions occupant les 3/4 de la circonférence, le taux de survenue de la sténose était statistiquement plus élevé car il était de 45,5 % contre 4,8 % chez les autres patients ($p<0,001$). Sur les 17 patients diagnostiqués avec sténose dans cette étude, cinq ont été traités par dilatation endoscopique, le mode de prise en charge des 12 patients restants n'était pas précisé (34). L'étude non comparative de Kim *et al.* publiée en 2014 a rapporté un taux de sténose de 11,6 % (pas de précision s'il s'agit d'une sténose précoce ou tardive). Une analyse en sous-groupe avec une méta-régression qui tient compte de la taille médiane des tumeurs a montré une tendance à une augmentation du taux de sténose avec l'augmentation de la taille des tumeurs ; cependant, elle était statistiquement non significative ($p=0,08$). Le degré de sévérité des saignements n'était pas précisé dans cette étude (28).

Comparé à l'œsophagectomie, les données de l'étude de Min *et al.* ont montré un taux de sténose de 10,2 % dans le groupe DSM contre 14,7 % dans le groupe chirurgie mais le degré de signification n'a pas été renseigné. Par ailleurs, le degré de sévérité de la sténose n'était pas précisé (33).

Dans l'étude allemande de Probst *et al.* publiée en 2015, le taux de survenue de sténose était assez élevé, atteignant plus de 20 %. Cette étude a inclus un nombre limité de patient ($n=24$ patients). Le degré de sévérité de la sténose n'était pas précisé (36).

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

Seule la méta-analyse non comparative de Yang *et al.* publiée en 2018 a rapporté un taux de survenue de sténose de 11,9 % sur ce type histologique du cancer de l'œsophage. Le degré de sévérité des sténoses n'était pas précisé (26).

Cancer superficiel de l'œsophage, tous types histologiques confondus

Dans la méta-analyse de Sun *et al.* de 2014, le taux de survenue de la sténose était de 5 %. Une hétérogénéité des résultats a été constatée et pourrait être en partie expliquée selon les auteurs par des modalités différentes de prévention de sténose dans chaque centre. Par ailleurs, une stratification sur la taille des lésions ne semble pas montrer une différence de survenue d'une sténose quand la taille des lésions est inférieure ou supérieure à 25 mm, mais aucune comparaison statistique n'a été réalisée. Une stratification sur les années de publication des différentes études in-

cluses dans cette méta-analyse a par contre montré une diminution significative de la survenue de sténose après 2011 ($p < 0,001$) (30).

Enfin, dans l'étude réalisée par l'équipe japonaise de Yamashina en 2012 et qui a évalué les résultats de la DSM sur les lésions de diamètre de plus 50 mm, 28 % des patients diagnostiqués comme ayant une sténose étaient traités par dilatation endoscopique. Dans cette étude, 35,2 % (6/17 patients) des patients présentaient des lésions occupant plus de 2/3 de la circonférence (39).

Les délais de survenue de sténose étaient hétérogènes dans les études ou non renseignés.

► Autres effets indésirables identifiés

Atteintes médiastinales (emphysème médiastinal per-procédure, pneumomédiastin, médiastinite)

Yamashina *et al.* en 2012 ont évalué les résultats de la DSM sur les lésions dépassant 50 mm de diamètre (tous types histologiques confondus) et rapporté un taux de 2,6 % de complications à type d'emphysème médiastinal durant la procédure (39). Funakawa *et al.* ont également rapporté un taux de survenue d'emphysème médiastinal de 5,8 % ainsi qu'une pneumonie chez 10 % des patients (42).

12,5 % de cas de pneumomédiastin post-DSM (tous types histologiques confondus) ont été rapportés également par Chaves *et al.* (38).

Enfin, un cas de médiastinite dans le groupe DSM a été signalé dans l'étude randomisée contrôlée de Terheggen *et al.* contre aucun cas avec la mucosectomie (32).

Les données de suivi au long cours de ces patients ne sont pas toujours renseignées.

5.4.3 Données du registre initié par la SFED (2010-2013) sur les complications de la DSM

Les données du registre sur les complications qui ont été publiées en 2017 ne sont pas détaillées par localisation. La SFED a en tout cas conclu notamment que le taux des complications liées à la DSM est moins important pendant la période 2010-2013 comparée à la période précédente (2008-2010).

En résumé, les données de la littérature sur les complications suggèrent les résultats suivants :

Tous types histologiques confondus

- Taux de complications très variable dans les publications.
- Données limitées sur le degré de sévérité des complications.
- Données limitées sur le délai de survenu des complications tardives.

Carcinome épidermoïde superficiel

- Risque de survenue de complications immédiates significativement plus important avec la chirurgie comparée à la DSM, mais absence de différence significative de la survenue de complications tardives entre les deux groupes.
- Risque de perforation qui semble être plus élevé avec la DSM comparée à la mucosectomie.
- Absence de différence significative pour le risque de saignement avec la DSM comparée à la mucosectomie, et absence de données sur le taux de saignement comparant la DSM avec la chirurgie.
- Absence de différence significative du taux de survenue de sténose suite à la DSM comparée à la mucosectomie.
- Taux de sténose de 10,2 % dans le groupe DSM contre 14,7 % dans le groupe chirurgie mais absence de données de comparaison statistique.
- Taux de survenue de la sténose statistiquement plus élevé en cas de lésions occupant les 3/4 de la circonférence.

Adénocarcinome superficiel sur œsophage de Barrett ou dysplasie de haut grade

- Absence de données comparant la DSM à la chirurgie ou à la mucosectomie sur la survie de perforation, de saignement et de sténose.
- Absence de données sur le degré de sévérité de ces complications.

L'interprétation de ces résultats doit être faite en tenant compte des limites méthodologiques des publications analysées, de l'hétérogénéité notamment en termes de niveau d'expérience des opérateurs, des caractéristiques hétérogènes des patients et des lésions incluses, du faible niveau de preuve des résultats et du risque de sous-estimation des complications qui ne peut pas être exclu.

Tableau 7. Données sur les complications - localisation œsophagienne.

Auteurs Année Pays	Design de l'étude	Nombre de patients (précisé si lésions)	Durée de suivi ¹	Nombre de patients exclus de l'analyse	Décès toute cause	Décès lié à la procédure	Perforation	Saignement ou hémorragie	Rétrécis- sment ou Sténose	Autres
Yang <i>et al.</i> , 2018 (26) USA	Méta-analyse non comparative	DSM : 501	23 mois	0			1,5 %*	1,8 %*	11,6 %*	
Min <i>et al.</i> , 2018 (33) Corée	Rétrospective comparative	DSM : 157	43 mois	0	0 (à 60 jours post- DSM)		Micro- perforation : 6,4 % Perforation franche : 2,5 %		10,2 %	
Furue <i>et al.</i> , 2018 (31) Japon	Rétrospective comparative	DSM 240	34 mois		0	0	6,2 %	0	7,3 %	
Terheggen <i>et al.</i> , 2017 (32) Allemagne	Randomisée contrôlée	DSM : 20	23 mois	8	0	0	5 %		0	Médiastinite suite à la perforation : 5 %
Noguchi <i>et al.</i> , 2017 (40) Japon	Rétrospective non comparative	DSM : 156 lésions	42 mois	0			Précoce : 5,8 % Tardive : 0 %			
Park <i>et al.</i> , 2016 (34) Corée	Rétrospective non comparative	DSM : 261 lésions	35 mois	0	8,8 %	0,4 %	4,6 %	1,5 %	6,5 %	
Kim <i>et al.</i> , 2016 (41) Corée	Rétrospective non comparative	DSM : 3 821	19 mois	0		0	0,18 %			
Funakawa <i>et al.</i> , 2015 (42) Japon	Rétrospective non comparative	DSM : 120	ND	0	0	0	0	0	18,3 %	Pneumonie : 10,0 % Emphysème médiastinal : 5,8 %

Traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des cancers superficiels de l'œsophage
Rapport d'évaluation technologique

Auteurs Année Pays	Design de l'étude	Nombre de patients (précisé si lésions)	Durée de suivi ¹	Nombre de patients exclus de l'analyse	Décès toute cause	Décès lié à la procédure	Perforation	Saignement ou hémorragie	Rétrécis- sment ou Sténose	Autres
Chevaux <i>et al.</i> , 2015 (18) Belgique	Rétrospective non comparative	DSM : 75	20 mois	0	8 %	0	Précoce : 4 % Tardive : 0 %	Précoce : 2,7 % Tardive : 0 %	60 %	
Höbel <i>et al.</i> , 2015 (35) Allemagne	Rétrospective non comparative	DSM : 22	19 mois	0			4,5 %	9,1 %	13,6 %	
Probst <i>et al.</i> , 2015 (36) Allemagne	Prospective non comparative	DSM : 111 Adéno- carcinome : 87 Carcinome épidermoïde : 24	Entre 24 et 38 mois	Adéno- carcinome : 4	Adéno- carcinome 3,4 % Carcinome épidermoïde 33,3 %	0	0	Adéno- carcinome : 1,1 %	Adéno- carcinome : 9,2 % Carcinome épidermoïde : 20,8 %	
Lang <i>et al.</i> , 2015 (37) USA	Rétrospective non comparative	DSM : 5	ND	0			0	25 %		
Guo <i>et al.</i> , 2014 (27) Chine	Méta-analyse comparative	DSM : 448 lésions	Variable selon les études		ND		4,0 %	1,4 %	9,8 %	
Sun <i>et al.</i> , 2014 (30) Chine	Méta-analyse non comparative	DSM : 1 152	Variable selon les études				1 %*		5 %*	Emphysème médiastinal : 0 %*
Kim <i>et al.</i> , 2014 (28) Corée	Méta-analyse non comparative	DSM : 609	ND		ND	0	5 %*	2,1 %*	11,6 %*	
Chaves <i>et al.</i> , 2013 (38) Brésil	Rétrospective non comparative	DSM : 76	38 mois	0	0	0	0	0	6,2 %	Pneumo- médiastin : 12,5 %

Traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des cancers superficiels de l'œsophage
Rapport d'évaluation technologique

Auteurs Année Pays	Design de l'étude	Nombre de patients (précisé si lésions)	Durée de suivi ¹	Nombre de patients exclus de l'analyse	Décès toute cause	Décès lié à la procédure	Perforation	Saignement ou hémorragie	Rétrécis- sment ou Sténose	Autres
Yamashina et al., 2012 (37) Japon	Rétrospective non comparative	DSM : 39	ND	0	ND				28 %	Emphysème médiastinal : 2,6 %

¹ Durée de suivi : médiane ou moyenne, variable selon les études. Pour plus de précision, cf. Annexe 4 (méta-analyse) et Annexe 6 et Annexe 7 (études).

*intervalle de confiance IC95 % : cf. Annexe 4 (méta-analyse) et Annexe 6 (études).

5.5 Données sur les conditions optimales de réalisation de la DSM

Afin d'assurer la qualité des soins et la sécurité des patients, la DSM doit être réalisée dans des conditions optimales, exigeant un environnement technique et organisationnel défini et une équipe formée et compétente.

5.5.1 Modalités techniques de réalisation de la DSM

► Composition de l'équipe

Les données de la littérature ne permettant pas de préciser la composition de l'équipe en termes de nombre et qualification des membres de l'équipe et surtout la qualification de l'opérateur (quelle spécialité : endoscopie gastroentérologie, chirurgie viscérale, ...) en France, elle a fait l'objet d'une question lors de la sollicitation des parties prenantes.

► Type et durée de l'anesthésie

Les données de la littérature internationales ainsi que les données du registre initié en 2007 par la SFED (14) ont montré que la DSM peut être réalisée sous sédation ou sous anesthésie générale, en France comme dans les autres pays (asiatiques et pays occidentaux).

Bien que des études aient évalué différents modes d'anesthésie (données non rapportées car au-delà de l'objectif de ce travail), le véritable enjeu se situe dans la gestion de sa durée. En effet, selon la SFED, la DSM est connue comme étant un acte « techniquement difficile et complexe avec une durée d'intervention longue » ; chez les patients âgés présentant des comorbidités, il faut obtenir une sédation optimale pour stabiliser le patient tout en gérant les effets d'une anesthésie qui peut durer longtemps (50). Enfin, il faut tenir compte de la durée de la procédure, et donc de celle de l'anesthésie, qui peut être prolongée quand la DSM est réalisée par un opérateur en début de son apprentissage de la technique. Les spécificités en anesthésie ont fait l'objet d'une question lors de la sollicitation des parties prenantes.

► Plateau technique

La SFED a rédigé en 2013 des recommandations pour l'organisation et le fonctionnement d'un plateau technique en endoscopie digestive. Ces recommandations spécifient le plateau technique nécessaire à la pratique de la DSM (centre de « niveau 3 ») (51).

En effet, la qualité de soins et la sécurité des patients doivent être assurées dans les centres d'endoscopie digestive où sont réalisés notamment des actes invasifs. Ces derniers nécessitent un plateau technique adapté au niveau d'activité du centre, avec des locaux et des équipements adéquats et de qualité ainsi que des personnels médicaux et paramédicaux compétents. Les conditions générales et le plateau technique d'endoscopie digestive de « niveau 3 » sont résumés ci-après.

Conditions générales

Tout centre d'endoscopie digestive doit remplir les conditions générales suivantes notamment :

- personnels formés et compétents : formation initiale spécifique et formation continue pour le maintien des compétences ;
- conditions de sécurité et de confort optimal pour les patients ;
- endoscopes et matériel d'instrumentation¹² (endothérapie) de qualité et en quantité suffisante, adaptés à l'activité du service (avec leur maintenance) ;
- procédures de traitement et de désinfection du matériel avec mise en place d'une assurance qualité ;

¹² « Le matériel d'instrumentation endoscopique doit permettre la préhension, l'injection, l'hémostase ou la suture mécanique, la dilatation, la coagulation, la section et le rétablissement de la lumière digestive (par la mise en place de prothèses) sur l'ensemble du tube digestif accessible à un endoscope » (51).

- recueil et analyse des effets indésirables ;
- stockage de tout le matériel avec procédures de contrôle et de traçabilité ;
- locaux adaptés (accueil des patients, salles d'examen, traitement et stockage des endoscopes et matériel d'instrumentation) ;
- gestion des images et des résultats (traitement et stockage).

En se référant aux différents niveaux d'environnement technique pour la réalisation d'actes interventionnels en ambulatoire (un travail qui a été réalisé par la HAS en 2008), le plateau technique d'endoscopie digestive est classé niveau 3. Pour rappel, le niveau 2 correspond à un plateau technique ne réalisant pas d'anesthésie, et le cabinet médical est classé de niveau 1.

Plateau technique d'endoscopie digestive de niveau 3

Selon les recommandations de la SFED, l'activité de chaque plateau technique permet de le classer en trois niveaux :

- niveau 1 : tout centre d'endoscopie pratiquant l'endoscopie œsogastroduodénale et la coloscopie ;
- niveau 2 : centre pratiquant l'endoscopie biliopancréatique ;
- niveau 3 : centre pratiquant la dissection sous-muqueuse.

La DSM doit être pratiquée dans un centre de « niveau 3 » avec la nécessité de disposer des matériels spécifiques suivants (cf. Tableau 8) :

Tableau 8. Matériel pour la dissection sous-muqueuse : niveau 3 (51).

Matériel pour la dissection sous-muqueuse : niveau 3	
« Bistouri de dernière génération »	« Permettant les modifications de l'endocoupe sur trois éléments (temps de section, intervalle entre deux sections, intensité de la coagulation) et les différents types de coagulation (douce, sans arc électrique en dessous de 200 V et avec arc électrique au-delà de 200 V). Ces différents réglages permettent la dissection et l'électrocoagulation ».
« Matériel de mucosectomie proprement dit »	« Anse hexagonale bibrins, aiguilles à injection et clips rotatifs et remobilisables ».
« Pour la dissection »	« Dissecteurs à jet associant injection et électrode à tête protégée ou non pour marquage et dissection ».

► Durée de la procédure

Dans la méta-analyse de Guo *et al.* de 2014, la durée de la procédure a été définie comme le délai entre le marquage et la résection des lésions (27). Dans les autres publications, aucune définition précise n'était disponible. La durée de la procédure a été rapportée soit en médiane, soit en durée moyenne.

Les données de la littérature analysées sont synthétisées dans le Tableau 9. Les résultats de chaque publication sont détaillés en annexe (cf. Annexe 4 pour les méta-analyses et Annexe 6 pour les études). Les données de quatre études réalisées dans des pays occidentaux ont déjà été incluses dans la méta-analyse de Yang *et al.* publiée en 2018 (26). Leurs données sur la durée de réalisation de la DSM ne sont pas rapportées ici. Les données de ces études sont cependant disponibles en Annexe 6 (18, 32, 35, 36).

Aucune donnée comparant la durée de la DSM à l'œsophagectomie n'a été identifiée.

L'analyse des données de la littérature identifiée a montré que la durée d'une DSM est significativement plus longue qu'une mucosectomie.

Guo *et al.*, dans leur méta-analyse évaluant les résultats de la DSM sur les lésions de type **carcinomes épidermoïdes**, ont montré une différence moyenne pondérée de près de 45 min entre les deux groupes ($p=0,0008$) (27).

Dans les méta-analyses ou études ne comparant pas la DSM avec les autres techniques existantes, la durée de la procédure était assez hétérogène (*cf.* Tableau 9).

Dans la méta-analyse de Yang *et al.*, portant sur les **adénocarcinomes superficiels sur œsophage de Barrett**, la durée moyenne de la DSM était de 107 min (26).

Dans les publications non comparatives (*cf.* Tableau 9) ayant évalué les résultats de la DSM sur les lésions à type de **carcinomes épidermoïdes superficiels**, la durée médiane de réalisation de la DSM allait de 45 min dans l'étude rétrospective de Park *et al.* (34) à 91 minutes dans la méta-analyse de Kim *et al.* publiée en 2014 (28). Dans l'étude Probst *et al.*, la durée moyenne de réalisation de la DSM était un peu plus élevée que dans toutes les autres publications ; elle était de 140 min. Cette étude réalisée en Allemagne a inclus un nombre limité de patients, 24 au total (36).

Daoud *et al.* ont comparé les résultats de la **DSM (tous types histologiques confondus)** réalisée dans les pays asiatiques et occidentaux et ont rapporté une durée moyenne de 110 min dans les pays occidentaux contre seulement 77 min dans les pays asiatiques mais le degré de signification n'est pas rapporté par les auteurs (29).

Dans l'étude rétrospective non comparative et multicentrique de Chaves *et al.* (**tous types histologiques confondus**), la durée médiane de la procédure était de 132 min (38), tandis que dans l'étude de Lang *et al.*, qui a inclus que quatre patients, une durée moyenne très élevée de 202 min a été rapportée (37). Enfin, l'étude rétrospective japonaise de Yamashina *et al.* a rapporté une durée médiane de la DSM de 160 min mais la taille des lésions dépassait 50 mm de diamètre (tous types histologiques confondus) (39).

En résumé, l'analyse des données de la littérature laisse suggérer que :

- la durée d'une DSM est significativement plus longue qu'une mucosectomie ;
- aucune donnée comparant la durée de la DSM à l'œsophagectomie n'a été identifiée ;
- la durée de la DSM rapportée dans les méta-analyses et les études non comparatives sont très hétérogènes (durée moyenne allant de 107 à 202 min, durée médiane allant de 45 à 132 min). Cette hétérogénéité peut être en partie expliquée par les caractéristiques des lésions et le niveau d'expérience différents des opérateurs en particulier entre pays asiatiques et pays occidentaux.

Tableau 9. Durée de la procédure.

Référence	Populations	Taille des lésions	Durée de la procédure
Yang <i>et al.</i> , 2018 (26) }Méta-analyse non comparative	Dysplasie ou adénocarcinome sur œsophage de Barrett.	Moyenne : 27 mm IC95 % [20,9 ; 33,1].	Durée moyenne de la procédure 107,5 min IC95 % [86,4 ; 128,5].
Daoud <i>et al.</i> , 2018 (29) Méta-analyse	Lésions néoplasiques œsophagiennes.	Moyenne : 25,7 mm Est vs 34,1 mm Ouest.	Durée moyenne de la procédure plus élevée dans les pays occidentaux (110 min) comparée à celle des pays asiatiques (77 min).
Guo <i>et al.</i> , 2014 (27) Méta-analyse DSM vs mucosectomie	Carcinomes épidermoïdes.	Non disponible.	Différence moyenne pondérée : 44,72 min [18,46 ; 70,98] $p=0,0008$. Durée de DSM plus longue.
Kim <i>et al.</i> , 2014 (28) Méta-analyse non comparative	Carcinome épidermoïde ou dysplasie de l'œsophage.	Moyenne : 22-52 mm.	Durée de la procédure (médiane) : 90,9 min (range 49,7-180min).

Référence	Populations	Taille des lésions	Durée de la procédure
Park <i>et al.</i> , 2016 (34) Etude rétrospective non comparative	Carcinomes épidermoïdes.	Médiane : 18,8 mm (range 2-75)	Durée médiane de la procédure : 45 min (range 9-160).
Probst <i>et al.</i> , 2015 (36) Etude prospective non comparative monocentrique	Carcinomes épidermoïdes. Données sur adénocarcinome dans méta-analyse d'Yang <i>et al.</i> (26).	Moyenne : 21 mm (range 10-50)	Durée moyenne de la procédure : 140 min (range 55-355).
Chaves <i>et al.</i> , 2013 (38) Etude rétrospective non comparative multicentrique	Cancer superficiel de l'œsophage.	Médiane : 23,8 mm (range 6-60)	Durée médiane de la procédure : 132,2 min (range 20-420).
Lang <i>et al.</i> , 2015 (37) Etude rétrospective non comparative	Cancer superficiel de l'œsophage.	Moyenne : 15,3 mm (range 6-60)	Durée moyenne de la procédure : 202 min (range 79-337).
Yamashina <i>et al.</i> , 2012 (39) Etude rétrospective non comparative	Cancer superficiel de l'œsophage ≥ 50 mm de diamètre (tout type histologique).	Médiane : 52 mm (range 50-80)	Durée médiane de la procédure : 160 min (range 58-266).

► Durée de l'hospitalisation

Aucune donnée sur la durée d'hospitalisation comparant la DSM à l'œsophagectomie ou à la mucosectomie n'a été identifiée.

Seules les données de l'étude rétrospective non comparative de Chevaux *et al.* sont disponibles. La durée médiane d'hospitalisation post-DSM était de deux jours (IQR 2-2) (18).

5.5.2 Formation et expérience requise des opérateurs

Les données de la littérature sont convergentes et confirment que la DSM est une technique qui permet de réaliser des résections en bloc des lésions de large taille ; elle permet également une analyse anatomopathologique plus précise des lésions tout en étant moins invasive que la chirurgie. Mais cette technique est également considérée comme complexe avec des risques à la fois liés à la technique endoscopique et aux caractéristiques des lésions ce qui nécessite des opérateurs formés et expérimentés (52).

Le CNP HGE, dans sa demande d'évaluation adressée à la HAS, précise également que la DSM est considérée comme un acte techniquement difficile et complexe avec une durée d'intervention longue d'environ deux heures en moyenne pour les équipes françaises. Elle devrait ainsi être réalisée par des « médecins formés aux interventions endoscopiques à visée [thérapeutique] ayant une compréhension approfondie des techniques, des principes, des applications cliniques et des risques associés ».

La courbe d'apprentissage est longue. Il convient de discuter des modalités d'une formation standard afin d'assurer la sécurité des patients, de mettre en place une gestion de qualité et de limiter les complications inhérentes à l'apprentissage de la technique surtout à son début (52).

► Modalités de la formation dans les pays asiatiques

La formation dans les pays asiatiques se déroule sur plusieurs étapes (53, 54) :

- prérequis : endoscopistes expérimentés à la technique de mucosectomie, dans un centre endoscopique et oncologique ;
- phase 1 : acquérir les connaissances de base sur la prise en charge des patients atteints de cancer gastrique de stade précoce et sur la technique de DSM (équipements, méthodes, indications, gestion des patients, etc.) ;
- phase 2 : assister à la réalisation de la technique de DSM par les experts dans différentes localisations : gastrique, colorectale et œsophagienne ;
- phase 3 : pratiquer sur le modèle animal *ex vivo* puis *in vivo* sous la supervision d'un expert ;
- phase 4 : réaliser la DSM sous la supervision d'un expert ; il est proposé de réaliser entre 40 et 50 actes dans l'objectif d'atteindre le niveau de compétence nécessaire, objectivé par une résection en bloc > 80 % et des taux de complication < 10 %, avec un enregistrement continu de toutes les procédures réalisées (sur DVD), analyse des erreurs et des résultats obtenus ;
- dernière phase : avec la formation médicale continue, entraînement pour atteindre un niveau de compétence élevé objectivé par une résection en bloc > 90 % et des taux de complication ≤ 5 % et une vitesse ≥ 9 cm²/heure.

Les données de la littérature précisent que la difficulté de réalisation de la technique de DSM est essentiellement liée aux caractéristiques des lésions, notamment sa taille, sa localisation et la présence de fibrose. Lors de la période d'apprentissage, les lésions doivent être strictement intra-muqueuses, de taille modérée (< 5 cm) et de localisation techniquement considérée comme facile. Il faut éviter les lésions avec une forte suspicion d'invasion sous-muqueuse ou avec des risques de fibrose (par exemple, en cas de cancer récidivant) (54). Par ailleurs, il est préconisé de commencer l'apprentissage de la technique sur les patients avec les lésions gastriques distales puis rectales, et réserver les lésions gastriques proximales ainsi que celles situées au niveau du colon et de l'œsophage aux opérateurs très expérimentés (52, 54).

► **Modalités de formation dans les pays occidentaux**

Compte tenu du développement encore limité de la technique de DSM dans les pays occidentaux actuellement, et notamment à cause du nombre limité de cancer œsogastrique diagnostiqué à un stade précoce dans cette région du monde (il a fallu par exemple cinq ans pour collecter 50 cas de cancer digestif de stade précoce dans un centre à volume d'acte élevé (52)), les opérateurs dans les pays européens ont proposé des modalités de formation adaptées :

- prérequis : opérateurs (endoscopistes) déjà qualifiés en endoscopie thérapeutique notamment en mucosectomie ;
- phase 1 : acquisition des connaissances de base sur la pathologie (diagnostic et prise en charge des patients, indication, limites, risques et résultats de la DSM sur la pathologie) et sur la technique de DSM, les instruments et l'équipement électrochirurgical. Il s'agit dans un premier temps d'une auto-formation (manuels, DVD, conférences, revues médicales, ...), puis les connaissances sont renforcées avec les visites des centres réalisant de gros volume de DSM ;
- phase 2 : pratique de la DSM sur des modèles animaux : organes d'animaux *ex vivo* puis sur des modèles animaux vivants ;
- phase 3 : observation d'experts réalisant des DSM sur une période relativement courte (quatre à cinq semaines) dans les centres de référence ou centres experts. Il est conseillé, si possible, d'assister en direct à des procédures réalisées par des experts japonais ;
- phase 4 : participation à des ateliers pratiques sur la DSM afin de bénéficier des recommandations d'experts ;
- phase 5 : pratique de la DSM sur un patient, sur des lésions soigneusement sélectionnées sous la supervision d'un opérateur expérimenté. Etant donné que le cancer gastrique diagnostiqué à un stade précoce est rare dans les pays occidentaux, les opérateurs peuvent commencer à pratiquer la DSM sur des tumeurs rectales latérales de petite taille (20 à 30 mm) ;
- phase 6 : réalisation de DSM de manière continue sur les modèles animaux pour l'amélioration de la compétence (16, 20, 52).

► Nombre d'actes permettant d'acquérir la maîtrise de la technique et le maintien de compétence

La formation permet d'accéder à des niveaux de compétence allant de peu expérimenté à celui de compétent pour arriver à un niveau d'expert. Cependant, le nombre optimal de DSM qui permet l'acquisition de la compétence est difficile à définir en raison de la variabilité inter-opérateur, des différents solutés (pour soulever les lésions) et des couteaux de type différent pour réaliser l'acte (55).

Il existe des études rétrospectives qui ont essayé d'évaluer le nombre d'actes nécessaires pour atteindre un objectif précis :

- sur modèle animal (par exemple, le cochon), l'objectif pourrait être de pouvoir réaliser la résection d'une lésion de 5 cm de diamètre au maximum en 30 minutes et d'arriver à gérer les complications ; il faudrait ainsi au minimum 30 résections (16, 52) ;
- si l'objectif est d'obtenir une résection en bloc > 80 % et taux de complications < 10 % chez des patients, les japonais estiment qu'il faudrait 40 à 50 actes pour atteindre ce niveau de compétence (54). Cependant, la faible prévalence de ces cancers et le nombre limité des cancers diagnostiqués au stade précoce dans les pays occidentaux ne permettraient pas d'atteindre ce nombre d'acte pendant l'apprentissage.

Les données disponibles relatives au nombre d'actes nécessaires pour la maîtrise de la technique de DSM et pour le maintien de la compétence spécifiquement dans le cadre du traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage sont limitées, probablement car il s'agit d'une localisation considérée comme techniquement difficile. En France, le TNCD préconise la réalisation de la DSM dans les centres de référence de niveau 3 c'est-à-dire des centres où l'acte sera réalisé par des opérateurs formés spécifiquement (formation initiale puis pratique de DSM de manière continue sur les modèles animaux pour l'amélioration de la compétence). Les patients présentant un cancer digestif jugé au stade superficiel qui répond aux indications de la DSM devraient être adressés dans ces centres de référence (11).

► Cancer superficiel de l'œsophage : facteurs à prendre en compte lors de la formation initiale et continue

Des facteurs rendant difficile la réalisation de la DSM déjà qualifiée d'emblée de complexe ont été identifiés dans la littérature.

Il s'agit essentiellement des facteurs de risque de survenue de complications de la DSM difficile et qui devraient être pris en compte lors de la formation initiale et continue des opérateurs.

Un cancer superficiel au niveau de l'œsophage est considéré d'emblée comme une localisation techniquement difficile pour la pratique de la DSM, qui ne devrait, pour rappel, être réalisée que par un opérateur ayant déjà atteint un niveau de compétence élevé avec les lésions gastriques et rectales (52, 54).

L'étude rétrospective japonaise de Mizuta *et al.* publiée en 2009 (42 lésions) a conclu que la sténose est une complication fréquente du traitement du cancer de l'œsophage avec la technique de DSM ; la taille des lésions dépassant la moitié de la circonférence ainsi qu'une résection large en sont les principaux facteurs de risque (56).

Ces données sont convergentes avec celles d'autres études. L'extension de la lésion dépassant les 3/4 de la circonférence de la lumière œsophagienne ainsi que son extension en profondeur (au-delà de la couche muqueuse classée m2) seraient des facteurs favorisant le développement d'une sténose post-DSM (57), voire un risque de sténose qualifiée de « réfractaire » (nécessitant ≥ 6 dilatations endoscopiques au ballon) en cas de blessure de la couche musculaire au cours de la DSM et une résection laissant une lésion longitudinale de plus de 5 cm (58).

Par ailleurs, une atteinte de la muqueuse dépassant 75 % de la circonférence serait un facteur de risque de perforation (40).

Dans l'étude de Chevaux *et al.*, l'échec de DSM a pris en compte la survenue des complications graves et a été défini comme l'incapacité à obtenir une résection complète en raison d'une forte adhérence avec un plan de dissection non sûr, un saignement incontrôlable ou une perforation (18).

En résumé, lors de l'apprentissage de la DSM mais également pour le maintien de la compétence des opérateurs spécifiquement dans le cadre du traitement des lésions néoplasiques superficielles de l'œsophage, il est important de tenir compte des facteurs suivants :

- une taille des lésions dépassant la moitié de la circonférence de la lumière œsophagienne, une résection large ainsi qu'une extension en profondeur au-delà de la couche muqueuse classée m2 sont des facteurs favorisant le développement d'une sténose ;
- une atteinte de la muqueuse dépassant 75 % de la circonférence est considérée comme un facteur de risque de perforation.

► Mise en place de registre

Il est préconisé de créer un registre prospectif (idéalement centralisé) pour le suivi des actes réalisés dans les différents centres avec le recueil des données, notamment sur l'indication, la technique utilisée, les résultats obtenus (résection en bloc et R0 et résection curative), les résultats histopathologiques, les complications et le suivi des patients (52).

En France, un registre sur la pratique de la DSM a été initié en 2007-2008 sous l'égide de la Société française d'endoscopie digestive (SFED). Les résultats obtenus entre 2008 et 2011, puis 2011 et 2013 ont été publiés et ont permis de conclure que la technique de DSM « se développe lentement en France », que l'acquisition de l'expérience reste variable dans les différents centres, que la qualité de la résection est meilleure comparée aux années précédentes et que le taux des complications liées à la technique est moins important. En revanche, le taux de la résection en bloc R0 reste relativement faible (14, 46).

Par ailleurs, une base de données clinico-biologiques, européennes, dédiée aux cancers gastrique et œsophage, le *FREGAT biobank* est ouvert (www.fregat-database.org). Cette base a pour objectif au niveau national de collecter les informations de 15 000 patients (sur les cancers de l'estomac) (59).

5.6 Synthèse des données des parties prenantes

Pour rappel, les organismes professionnels ainsi que les représentants de patients concernés par le cancer de l'œsophage ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹³, l'objectif étant de recueillir leur avis notamment sur les avantages et les inconvénients de la technique, sur les conditions optimales de réalisation de l'acte ainsi que la courbe d'apprentissage et les modalités de formation des opérateurs.

Le recueil de la position argumentée du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE), du Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD), de la Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO), du Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP AR), du Conseil national professionnel des pathologistes (CNPPath) ainsi que de celle de la Ligue nationale contre le cancer (LNCC) a été conduit, compte tenu d'un calendrier restreint, entre le 2 et le 23 octobre 2018, avec une relance ayant permis à deux parties prenantes d'obtenir un délai de réponse jusqu'au 29 octobre 2018. La SFCO et la LNCC n'ont pas fait parvenir leur réponse au questionnaire. Les points de vue émis par les parties prenantes sont présentés en intégralité en Annexe 8 et ont été synthétisés dans ce chapitre.

¹³ JORF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

5.6.1 Quels sont les avantages et les risques associés au traitement par la technique de DSM des cancers superficiels de l'œsophage ?

► CNP HGE, CNP CVD, CNPath et CNP AR

Selon le CNP HGE et le CNP CVD, un des avantages majeurs de la DSM dans le cadre du traitement d'un cancer superficiel à très faible risque de métastase ganglionnaire est de **préserver l'organe et d'éviter ainsi les séquelles fonctionnelles pouvant découler d'une œsophagectomie**. Selon ces parties prenantes, la DSM est associée à une faible morbidité car les complications survenant au cours de l'acte peuvent être traitées par voie endoscopique ; de plus, la durée d'hospitalisation reste brève avec cette technique. Selon le CNPath, « la conséquence du caractère limité de l'exérèse, adaptée à la pathologie présentée par le patient (...) permet de bien cibler l'analyse sur la lésion et sur un nombre limité et bien identifié d'informations indispensables ». Selon le CNP CVD, la DSM peut par ailleurs, « permettre l'accès à un traitement de résection oncologique chez des patients présentant des contre-indications à la chirurgie ».

Comparée à la DSM, la morbi-mortalité de l'œsophagectomie est plus importante, particulièrement quand les interventions sont réalisées dans des centres à bas volume ; elle présente des « complications pulmonaires et digestives dont les fistules digestives » et des complications spécifiques en fonction du type de l'anastomose, de la voie d'abord et des caractéristiques des patients (l'âge notamment).

Selon le CNP HGE, la chirurgie est « mutilante car elle conduit à l'ablation partielle ou totale » de l'œsophage avec des conséquences fonctionnelles et nutritionnelles complexes ainsi qu'un « impact majeur sur la qualité de vie », notamment :

- « une perturbation de la régulation de l'évacuation gastrique et l'arrivée rapide et massive du bol alimentaire hyperosmolaire dans le duodéno-jéjunum, responsable du dumping syndrome » ;
- « des conséquences fonctionnelles et nutritionnelles de la perte de la fonction sécrétoire gastrique » (amaigrissement, perturbation ou réduction de l'absorption de vitamines, de fer et de calcium) ;
- « troubles de la motricité intestinale liée à la vagotomie inhérente à l'œsophagectomie », pouvant parfois induire une diarrhée résistante ;
- des sténoses anastomotiques précoces ou tardives suite à l'œsophagectomie, dont la cause principale de la survenue est « l'ischémie au niveau de la tranche de section » ;
- des symptômes plus ou moins sévères (notamment reflux, douleur, nausée et vomissements) liés à l'œsophagectomie et à l'anastomose œsogastrique qui peuvent altérer la qualité de vie des patients.

Selon le CNP CVD, les principaux risques liés à la DSM sont la « perforation d'organe qui peut conduire à une médiastinite ou une péritonite, et l'hémorragie digestive qui impose que la DSM soit réalisée dans un centre ou à proximité immédiate d'un centre expert en chirurgie œsogastrique pour prise en charge immédiate en cas de complication dont le retard dans la prise en charge péjore de façon majeure le pronostic vital ».

Le CNP HGE indique que les récidives locales et la survenue de lésions métachrones justifient le maintien d'une surveillance que cela soit après une DSM ou après une œsophagectomie. Par ailleurs, ces lésions restent « accessibles à un nouveau traitement endoscopique ».

Le CNPath souligne que « les risques potentiels sont liés à une prise en charge inadaptée du prélèvement qui empêcherait l'obtention des informations indispensables. Les précautions spécifiques à prendre sont rappelées dans le document [de la HAS] ».

Le CNP AR a émis des avis spécifiquement liés à l'anesthésie. Il considère qu'en raison de la durée prolongée des techniques endoscopiques pour le traitement par DSM, le recours à une technique par sédation plutôt qu'à une anesthésie générale représenterait un sur-risque potentiel.

Le CNP AR indique que la faiblesse des données disponibles du rapport sur la morbidité ou la mortalité péri-opératoire ne permet pas de statuer sur la technique à privilégier.

5.6.2 Serait-il pertinent de formaliser l'encadrement de la pratique de la DSM en définissant des « centres de référence » ou des « centres experts » ?

Selon le CNP HGE, **un travail relatif à la définition future de critères d'agrément en matière d'endoscopie interventionnelle oncologique** (conditions d'implantation, conditions techniques de fonctionnement, seuils d'activité minimale) **est en cours**. Il s'agit d'une « saisine du ministère de la Santé et de la protection sociale en janvier 2018 », traitée par un groupe de travail à l'initiative de l'INCa auquel a participé la Société française d'endoscopie digestive (SFED).

Le CNP CVD rappelle que « la DSM doit être effectuée en partenariat étroit médico-chirurgical dans un centre expert en chirurgie œsogastrique à haut volume pour d'une part la prise en charge d'éventuelles complications et d'autre part la réalisation d'une intervention complémentaire en cas de résection incomplète ou de marge insuffisantes lors de la DSM. Il est donc **indispensable de formaliser des « centres de référence » et « centres experts », qui devraient répondre aux critères présents ou à venir de l'INCa**, et reposer sur des critères : (i) d'accessibilité aux soins et (ii) de pertinence et de qualité ».

Le CNP CVD définit :

- les centres de références comme des « centres thérapeutiques de niveau 3 » ;
- les centres experts comme des « centres de formation initiale et continue avec un plateau d'entraînement sur des organes isolés, sur l'animal avec des évaluations des pratiques ».

5.6.3 Si la pratique de la DSM en France doit être réservée aux « centres de référence » ou « centres experts », pourriez-vous le définir ?

► CNP HGE

Le CNP HGE a émis les préconisations suivantes :

- pour les activités d'endoscopie interventionnelle liées au cancer (traitements endoscopiques curatifs et/ou palliatifs des cancers digestifs localisés et/ou avancés), nécessité d'une **structure et d'une équipe médicale** avec :
 - au moins un médecin endoscopiste qualifié en hépato-gastroentérologie, ayant effectué au moins deux ans de post-internat dans un établissement où se pratique la formation à l'endoscopie interventionnelle digestive (compagnonnage),
 - au moins un médecin titulaire d'un DIU en endoscopie digestive interventionnelle (souhaitable) ;
- **une équipe du plateau technique d'endoscopie** (ressources humaines) telle que définie dans les recommandations de la SFED : endoscopistes et infirmières formées à l'endoscopie interventionnelle ;
- **importance des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)** de recours (et qui devra à terme être généralisée) pour la prise en charge des cancers digestifs superficiels :
 - composées d'un gastroentérologue endoscopiste digestif interventionnel, un anatomopathologiste, un chirurgien digestif,
 - coordonnées par deux hépato-gastroentérologues endoscopistes digestifs dont la présence d'au moins un est requise pendant toute la durée de la RCP,
 - avec des décisions de prise en charge s'appuyant sur les référentiels existants et régulièrement mis à jour (recommandations de la SFED (2017) et du TNCD),
 - avec un compte-rendu d'endoscopie digestive interventionnelle obligatoirement enregistré dans le dossier communicant de cancérologie (DCC) et intégré à la fiche standardisée de cette RCP de même que le compte-rendu d'anatomopathologie (standardisé pour les cancers digestifs superficiels) ;

- « **gradation des actes d'endoscopie et les seuils d'activité** » : les critères qui pourraient aboutir à un régime d'autorisation de l'activité d'endoscopie interventionnelle ne doivent pas être figés, mais régulièrement évalués et actualisés ;
- le CNP rappelle que l'activité d'endoscopie digestive interventionnelle est en évolution permanente et que la SFED reste impliquée dans la formation initiale et postuniversitaire.

Le CNP HGE indique que « les critères de qualification requise des centres de niveau 3 pour la réalisation de la DSM seront prochainement définis au niveau européen par la Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) » avec la participation du CNP et de la SFED « qui transposent et adaptent ces critères aux pratiques endoscopiques françaises ». Selon le CNP HGE, en attendant la parution des critères européens, la pratique de la DSM doit répondre à des exigences de formation préalable et de formations complémentaires qui sont plus détaillées dans la partie relative à la formation (cf. 5.6.4) :

- **formation préalable** en endoscopie de niveau 1 dans le cadre du DES d'hépatogastroentérologie ;
- **formation complémentaire aux techniques d'endoscopie avancée** « pour la détection et la caractérisation des lésions superficielles qui est un préalable absolument nécessaire à l'étape thérapeutique. Cette étape est fondamentale pour la délimitation des lésions superficielles à traiter en vue d'obtenir une résection R0 » ;
- **formation à l'endoscopie interventionnelle** (formation théorique et pratique dans des centres agréés) et dans des centres régionaux accrédités par la SFED ;
- **formation spécifique à la DSM** en plusieurs étapes successives avec un apprentissage théorique, une période d'observation des gestes pratiqués par des endoscopistes experts, une formation sur modèles biologiques et modèles animaux, la participation à des ateliers de formation sur la DSM et une formation chez l'homme encadrée par un endoscopiste expert. « Le nombre de procédures de ces différentes phases sera défini dans le Curriculum de l'ESGE ».

► CNP CVD

Le CNP CVD précise que « **le nombre de personnes dans l'équipe ainsi que le plateau technique relève à [leur] connaissance de l'évolution prévue des textes d'autorisation des pratiques**, où les activités chirurgicales pourraient ne pas être dissociées des activités interventionnelles endoscopiques (qui répondent de fait à une même définition de ce qu'est la chirurgie : « *partie de la thérapeutique qui implique des opérations internes ou des manœuvres externes sur les tissus, notamment par incision et suture* ») ».

Le CNP CVD a émis les préconisations suivantes :

- « **qualification de l'opérateur** : endoscopiste ou chirurgien viscéral formé à l'endoscopie digestive ;
- **nombre de personnes [membre de l'équipe]** :
 - au minimum deux médecins qualifiés en DSM (endoscopiste ou chirurgien avec formations spécialisées transversales (FST)), travaillant au sein d'une équipe de gastroentérologues et de chirurgiens digestifs, dans un centre pouvant accueillir les urgences 24/7,
 - présence d'une équipe d'anesthésie et de bloc d'urgence 24/7 ;
- **plateau technique** : bloc opératoire polyvalent et intégré ou salle d'endoscopie de niveau 3 comme défini dans le rapport HAS.

Le CNP CVD souligne également la nécessité :

- d'une « **formation spécifique** à la détection et la caractérisation des lésions puis d'une formation spécifique à la dissection dans le cadre d'un diplôme universitaire et une formation sur modèle animal » ;
- et d'une « **courbe d'apprentissage** longue avec la réalisation d'au moins 30 DSM chez l'animal avant de commencer la pratique clinique sous forme de compagnonnage avec un expert ».

5.6.4 Quelles sont les formations sur la technique de DSM qui sont accessibles aux opérateurs en France (universitaires, compagnonnage, ...) ?

► CNP HGE et CNP CVD

Les données du CNP HGE et du CNP CVD sur les formations préalables et complémentaires nécessaires et accessibles actuellement sont reprises en intégralité.

Formation préalable

Formation préalable en endoscopie de niveau 1 dans le cadre du diplôme d'études spécialisées (DES) d'hépatogastroentérologie selon le CNP HGE, accessible *via* des diplômes universitaires (DU) et des diplômes interuniversitaires (DIU) aux hépatogastroentérologues et aux chirurgiens viscéraux-digestifs mais également *via* les universités d'endoscopie annuelles avec un travail sur organe isolé ou animal selon le CNP CVD.

Formations complémentaires

- Formation complémentaire aux techniques d'endoscopie avancée pour la détection et la caractérisation des lésions superficielles : prérequis absolument indispensable à l'étape thérapeutique car il s'agit d'une étape fondamentale pour la délimitation des lésions superficielles à traiter en vue d'obtenir une résection R0. Cette formation peut s'acquérir dans le cadre de l'option d'endoscopie de niveau 2 du DES d'hépatogastroentérologie, DU des techniques d'endoscopie diagnostique avancée (Pr E. Coron, Nantes), formations spécifiques labellisées par la SFED.
- Formation à l'endoscopie interventionnelle : DIU d'endoscopie interventionnelle d'une durée de deux ans (Pr F. Prat, Paris et Pr T. Ponchon, Lyon) qui comporte une formation théorique et une formation pratique dans des centres agréés.
- Formations complémentaires dans des centres régionaux accrédités par la SFED.
- Formations au niveau européen (Salzbourg, Hambourg), formations spécialisées transversales (FST) en chirurgie viscérale et digestive non formalisée selon le CNP CVD.
- Pour les étapes de la formation spécifique à la DSM :
 - apprentissage théorique avec un DIU d'endoscopie interventionnelle et des séances de formation continue organisées par la SFED dans le cadre du développement professionnel continu ;
 - période d'observation de gestes pratiqués par des endoscopistes experts (centres à fort volume de DSM) ;
 - formation sur modèles biologiques, organes d'animaux explantés et modèles animaux vivants dans les centres expérimentaux disposant des autorisations spécifiques pour l'expérimentation animale ;
 - ateliers de formation sur la DSM organisés par la SFED ; formation encadrée chez l'homme par un endoscopiste expert : compagnonnage.

Le CNP HGE a fait des remarques complémentaires concernant les formations. En effet, il estime que « dans le cadre de la réforme du troisième cycle des études médicales, les options et formations spécialisées transversales seront qualifiantes ». Par ailleurs, « le CNP HGE et la SFED estiment que les critères de validation de l'option d'endoscopie chirurgicale dans le cadre du DES de chirurgie générale ou l'option endoscopie niveau 2 du DES d'hépatogastroentérologie sont insuffisants pour la pratique de la DSM et qu'une formation spécifique [à la DSM, (*cf.* critères ci-dessus)] est nécessaire ».

Le CNP CVD précise que « si la pratique de la DSM en France doit être réservée aux « centres de référence » ou « centres experts », il ne saurait être question de la restreindre à une spécialité en particulier. Les DU ou DIU en cours d'une part, et les options prévues par la réforme du 3^{ème} cycle des études médicales d'autre part, prévoient que la qualification de l'opérateur qui pratique la DSM peut aussi bien être : (i) l'endoscopie gastroentérologie et (ii) la chirurgie viscérale. Ce point est à notre connaissance validé par le Conseil national de l'ordre des médecins et procéder autrement serait contraire à la (aux) réforme(s) en cours des études médicales ».

5.6.5 Quelles devraient être les évolutions importantes qu'il conviendrait de souligner concernant la formation ?

Selon le CNP HGE, il est attendu :

- une définition des critères de qualification requis pour les différents types d'activité endoscopique par Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) ;
- la transposition et l'adaptation de ces critères aux pratiques endoscopiques françaises (pour les centres de niveau 3) par le CNP HGE et la SFED ;
- des procédures de labellisation de formations postuniversitaires par la SFED.

Le CNP CVD indique :

- que des évolutions sont prévues « dans le cadre de la réforme du 3^{ème} cycle, via les options respectives des DES d'hépatogastroentérologie d'une part et de chirurgie viscérale et digestive d'autre part » ;
- qu'il est nécessaire de formaliser la FST d'endoscopie digestive et de reconnaître la formation spécifique à la DSM pour les gastroentérologues ;
- l'importance du « suivi de la pratique par des registres obligatoires et de l'évaluation des pratiques et des compétences régulières (re-certification) ».

5.6.6 Quelles observations souhaitez-vous formuler concernant la courbe d'apprentissage ?

Le CNP HGE indique que le nombre d'acte encadrés par compagnonnage devrait se situer entre 20 et 30 actes, mais ces critères seront définis dans le Curriculum en cours d'élaboration au sein de l'ESGE.

Pour le CNP CVD, la courbe d'apprentissage des deux spécialités (hépatogastroentérologie et chirurgie viscérale et digestive) devrait être distincte car :

- « (i) les chirurgiens viscéraux et digestifs pratiquent de fait des dissections sous-muqueuses dans le cadre de leurs techniques chirurgicales ;
- (ii) le cœur du métier des hépatogastroentérologues, concernant l'endoscopie, concerne le diagnostic, l'activité interventionnelle-chirurgicale relevant d'une option ».

5.6.7 Questions spécifiques relatives à l'analyse anatomopathologique

Les pathologistes rappellent que « le diagnostic des lésions néoplasiques superficielles de l'estomac et de l'œsophage est assuré dans le cadre de l'enseignement de la spécialité et peut être réactualisé régulièrement grâce à une offre adaptée de formation médicale continue. Les points spécifiques de la prise en charge des pièces d'exérèse endoscopique sont régulièrement mis en exergue par la spécialité ».

► Quelles sont les préconisations spécifiques à la lecture histopathologique des lésions réséquées, qui est une phase déterminante de la prise en charge des patients ?

L'examen anatomopathologique est une phase déterminante de la prise en charge. Le CNPath indique qu'il est important de souligner :

- « la **nécessité absolue d'un « préconditionnement » de la pièce de résection**, qui doit être épinglée sur un support rigide (ce point est abordé dans le rapport) ;
- la **nécessité d'appliquer des protocoles validés pour la prise en charge au laboratoire**, pour l'examen macroscopique et pour l'examen microscopique (en adaptant par exemple ceux disponibles sur le site de la SFP [Société française de pathologie] pour l'analyse des lésions néoplasiques superficielles du côlon) ».

► Existe-t-il des contraintes spécifiques liées à la réalisation de la technique de DSM sur l'organisation des pathologistes (en phase pré- et post-DSM) ?

Selon le CNPath,

- « la contrainte principale est **d'établir une procédure commune avec le centre d'endoscopie correspondant** pour assurer le conditionnement immédiat de la pièce d'exérèse et son acheminement dans les conditions nécessaires pour garantir la qualité de l'examen anatomopathologique ultérieur ;
- il faut souligner que la prise en charge de ces pièces peut générer une quantité importante d'échantillons (inclusion en totalité), de recoupes (coupes sériées, notamment des limites) et de relectures et que l'impact sur la charge de travail du pathologiste et son équipe est très significatif ; la valorisation de cet acte n'est pas proportionnée à ses contraintes et à ses difficultés ».

5.6.8 Questions spécifiques relatives à l'anesthésie

► Selon les données de la littérature, le traitement par la technique de DSM des cancers superficiels de l'œsophage se fait sous sédation ou sous anesthésie générale. Existe-t-il des spécificités sur le plan anesthésique en France ?

Le CNP AR spécifie qu'« **une intervention endoscopique d'une durée de deux à trois heures (même jusqu'à sept heures) impose qu'elle soit réalisée sous anesthésie générale. Une sédation n'est pas recommandée.** Compte tenu de la description de la population cible limitée à celle un âge élevé, il n'est pas possible de statuer plus en avant ».

► Existe-t-il des contraintes spécifiques liées à la réalisation de la technique de DSM sur l'organisation de l'anesthésie ?

Selon le CNP AR, la description des plateaux techniques de niveau 3 ne décrit pas explicitement l'organisation de la coopération entre les disciplines hépato-gastroentérologie et anesthésie-réanimation. Il spécifie que « **les spécificités de ces procédures rendent souhaitables d'assurer une coopération entre une équipe d'hépatogastroentérologie et une équipe d'anesthésiste-réanimateurs** » afin d'assurer la qualité des soins et la sécurité des patients (« avec des RCP ou des réunions multidisciplinaires sur le modèle de celles qui encadrent la réalisation des chirurgies de l'œsophage ou gastriques qui incluent un représentant de l'équipe d'anesthésie-réanimateur impliqués dans la réalisation des procédures »).

Au vu des données de la littérature sur les complications « (complications hémorragiques 0 à 9 %, perforation de 0 à 5 %, pneumopathie de 2 à 11 %,...), « **ces procédures mériteraient d'être réalisées dans des environnements techniques permettant un recours organisé/proximité à des soins critiques à même d'assurer la sécurité des patients en cas de défaillances et complications sévères** ».

5.6.9 Considérations générales

► Clarté et lisibilité du rapport provisoire

Les parties prenantes estiment dans leur majorité que le rapport est clair, lisible et bien argumenté. Les données sur les avantages de la DSM tels que décrits par les parties prenantes ont été intégrées dans le rapport.

► Remarques complémentaires

CNPath

Le CNPath considère que « quelques détails pourraient être discutés comme l'inclusion des formes Tis dans le périmètre du cancer superficiel (notamment dans l'annexe 3). Habituellement, le concept de cancer superficiel est limité aux formes T1 (a et b) ».

CNP AR

Le CNP AR a émis des remarques relatives à la nécessité d'une analyse des risques anesthésiques propres à la population concernée ou son terrain avec notamment « une stratification des risques anesthésiques minimaux tel que le fournit le score ASA », ou l'analyse des critères tels que « l'amaigrissement ou la présence de pathologie pulmonaire compte tenu du taux élevé de pneumopathie postopératoire parfois rapporté » ou l'analyse des variables âge et durée en fonction de la technique anesthésique utilisée (sédation longue ou anesthésie générale). En effet, selon le CNP AR, « il serait important de pouvoir préciser si le recours à une anesthésie générale réduit ou non la durée de l'intervention. Dans ce cas, cela militerait pour une réduction de la morbidité potentielle du geste avec une anesthésie générale ».

La HAS souligne que les publications françaises et internationales précisent que la DSM est actuellement réalisée soit sous sédation longue soit sous anesthésie générale. L'analyse propre des risques anesthésiques de la DSM notamment ceux liés à une technique anesthésique spécifique (sédation longue ou anesthésie générale) en tenant compte des caractéristiques des patients (âge, comorbidités, score ASA...) et de l'acte (morbidité liée à la durée de l'acte, ...) est pertinente mais relève plus d'une recommandation de bonne pratique et dépasse les objectifs de ce travail.

Le CNP AR indique également qu'« une analyse des complications post-interventionnelles avec une grille de lecture commune (comme celle de la chirurgie de type CLAVIEN) serait utile pour unifier les résultats de l'analyse de la littérature et ensuite préciser l'apport de ces nouveaux traitements sinon prometteurs ».

La HAS avait initialement prévu d'analyser les complications notamment en fonction de leur niveau de sévérité. Cependant, il est apparu, comme l'ont par ailleurs indiqué les auteurs des méta-analyses, que ces données sont manquantes dans la majorité des publications ou rapportées de manière hétérogène avec une utilisation de classifications différentes¹⁴ ne permettant pas la comparaison des données (cf. 5.3.2).

¹⁴ Notamment classification de Clavien-Dindo prévue une étude mais données manquantes selon les auteurs, classification CTCAE v4.0 dans une étude non comparative.

6. Synthèse des données de la littérature et de l'avis des parties prenantes

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la DSM dans le cadre du traitement de cancer superficiel de l'œsophage, afin de statuer sur la pertinence de son inscription à la CCAM.

Les résultats de la DSM ont été comparés à ceux obtenus avec les autres techniques existantes : l'œsophagectomie (qui est la technique de référence) et la mucosectomie.

D'emblée, il est important de préciser que les données de la littérature disponibles sur l'efficacité et la sécurité de la DSM sont de faible niveau de preuve. Les études disponibles et celles incluses dans les méta-analyses sont majoritairement de type rétrospectif et/ou non comparatives, à risque élevé de biais. Par ailleurs, la population des études était hétérogène, et les études incluses étaient majoritairement asiatiques, avec des caractéristiques de patients (ou de lésions), des modalités de prise en charge et d'expérience de l'équipe pouvant être différents ; l'extrapolation des résultats de ces études asiatiques à la pratique française peut ne pas être pertinente.

Les données (restreintes) sur la survie globale à cinq ans (critère principal de l'efficacité) semblent indiquer qu'il n'existe pas de différence significative entre la DSM et l'œsophagectomie. Aucune publication comparant la survie globale des patients traités par la DSM et la mucosectomie n'a été identifiée. Ces résultats, ainsi que ceux obtenus avec l'évaluation des critères secondaires d'efficacité (récidives, efficacité technique, qualité de vie) doivent être interprétés avec précaution.

Les résultats sur la mortalité liée à la technique (critère principal de la sécurité), ainsi que sur les complications liées à l'acte (dont les plus fréquentes sont la perforation, la sténose et le saignement ou hémorragie) ne permettent pas de tirer des conclusions précises. Les données ont été rapportées de manière descriptive, dans des études de faible niveau de preuve, incluant souvent un nombre limité de patients (pour des événements attendus rares) avec une durée de suivi des patients souvent assez courte. Leur degré de sévérité a été rarement spécifié ou rapporté de manière hétérogène. Une sous-estimation de la fréquence des complications ne peut être exclue.

Les données de la littérature disponibles ne permettent donc pas d'émettre de conclusions précises sur la supériorité ni sur la non-infériorité de la DSM comparée à la chirurgie ou à la mucosectomie.

La consultation des parties prenantes a permis par ailleurs de documenter les avantages et les complications potentiels de la DSM au regard de la pratique.

Un des avantages majeurs de la DSM par rapport à la chirurgie souligné par les parties prenantes interrogées réside en la préservation de l'organe qui permet d'éviter les séquelles fonctionnelles liées à l'exérèse chirurgicale, dans le cadre du traitement d'un cancer encore au stade superficiel et à faible risque d'envahissement ganglionnaire. Comparée à la mucosectomie, la DSM permettrait une résection en bloc des lésions et par conséquent une analyse anatomopathologique précise des pièces réséquées qui est une phase déterminante de la prise en charge du patient. La DSM permet par ailleurs l'accès à un traitement de résection oncologique chez les patients présentant des contre-indications à la chirurgie.

Les complications survenant au cours de l'acte peuvent être traitées dans la majorité des cas par voie endoscopique selon les parties prenantes. La durée d'hospitalisation semble être moins longue comparée à la chirurgie. Il a également été souligné que le maintien d'une surveillance est justifié que cela soit après une DSM ou une œsophagectomie en raison des risques de survenue des récidives locales et des lésions métachrones ; les récidives peuvent par ailleurs être traitées par voie endoscopique ou par chirurgie de rattrapage.

Cependant, les parties prenantes considèrent que si les opérateurs devaient avoir recours à la DSM dans le cadre du traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage qui est jugé à faible risque

d'envahissement ganglionnaire, cet acte doit être réalisé par un opérateur bien formé et expérimenté et dans des conditions bien définies car il est considéré comme une technique complexe.

Les parties prenantes ont indiqué qu'il serait pertinent de réaliser cet acte dans un centre de référence (pouvant être défini comme un centre thérapeutique de niveau 3) ou un centre expert (pouvant être défini comme un centre de formation initiale et continue avec un plateau d'entraînement sur des organes isolés, sur l'animal et avec des évaluations des pratiques). Il a été indiqué que des travaux sur les critères d'agrément en matière d'endoscopie interventionnelle oncologique (conditions d'implantations, conditions techniques de fonctionnement, seuils d'activité minimale) sont en cours actuellement.

Des préconisations ont été émises par les parties prenantes notamment sur :

- la structure qui doit avoir les spécifications suivantes : salle d'endoscopie de niveau 3, dans un centre ou à proximité immédiate d'un centre expert en chirurgie œsogastrique pour prise en charge immédiate en cas de complications graves, dans des environnements techniques permettant un recours organisé/proximité à des soins critiques ;
- l'équipe du plateau technique d'endoscopie qui doit comporter notamment un médecin endoscopiste qualifié en hépato-gastroentérologie, un endoscopiste ou chirurgien viscéral formé à l'endoscopie digestive interventionnelle qualifié en DSM, une équipe d'anesthésie, des infirmier(e)s formé(e)s à l'endoscopie interventionnelle) ;
- la formation préalable des opérateurs et les formations complémentaires aux techniques d'endoscopie avancée, à l'endoscopie interventionnelle et la formation spécifique à la DSM. Des évolutions sont attendues en termes de formation (notamment développement des critères de qualification requis pour les différents types d'activité endoscopique par la Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) en cours et adaptation de ces critères aux pratiques endoscopiques françaises ; évolutions prévues dans le cadre de la réforme du 3^{ème} cycle, *via* les options respectives des DES d'hépatogastroentérologie et de chirurgie viscérale et digestive ; nécessité de formalisation et de reconnaissance de la formation spécifique à la DSM) ;
- l'importance des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) devant inclure notamment un gastroentérologue endoscopiste digestif interventionnel, un anatomopathologiste, un chirurgien digestif, un anesthésiste-réanimateur ;
- les spécificités en anesthésie : la durée de réalisation d'une DSM pourrait imposer qu'elle soit réalisée sous anesthésie générale ;
- la nécessité d'établir pour l'analyse anatomopathologique une procédure commune avec le centre d'endoscopie correspondant pour assurer le conditionnement immédiat de la pièce d'exérèse et son acheminement dans les conditions optimales ;
- et l'importance du suivi de la pratique par des registres obligatoires avec une évaluation des pratiques et des compétences de manière régulière.

Conclusion et perspectives

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la DSM dans le cadre du traitement de cancer superficiel de l'œsophage afin de statuer sur la pertinence de son inscription à la CCAM en vue de sa prise en charge par la collectivité. Les résultats de la DSM ont été comparés à ceux obtenus avec les autres techniques existantes : la chirurgie qui est la technique de référence (œsophagectomie) et la mucosectomie.

Les données de la littérature disponibles sur l'efficacité et la sécurité de la DSM sont de faible niveau de preuve et ne permettent pas d'émettre de conclusions précises sur la supériorité ni sur la non-infériorité de la DSM comparée à la chirurgie ou à la mucosectomie. La qualité des données disponibles ne permet pas non plus de confirmer ni d'exclure un sur-risque de complications liées à la DSM comparée aux autres techniques.

Cependant, un des avantages majeurs de la DSM par rapport à la chirurgie, qui a été souligné par les parties prenantes est la préservation de l'organe qui permet d'éviter les séquelles fonctionnelles liées à l'exérèse chirurgicale, en particulier pour un cancer encore au stade superficiel et à faible risque d'envahissement ganglionnaire. Comparée à la mucosectomie, l'autre alternative endoscopique, la DSM permet une résection en bloc des lésions et par conséquent une analyse anatomopathologique précise des pièces réséquées qui est une phase déterminante de la prise en charge du patient.

Les complications survenant au cours de l'acte peuvent être traitées dans la majorité des cas par voie endoscopique selon les parties prenantes. La durée d'hospitalisation semble être moins longue comparée à la chirurgie. Il a également été souligné que le maintien d'une surveillance est justifié que cela soit après une DSM ou une œsophagectomie en raison des risques de survenue des récurrences locales et des lésions métachrones.

Si les opérateurs devaient avoir recours à la DSM pour le traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage jugé à faible risque d'envahissement ganglionnaire, la décision devrait être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et en impliquant le patient dans le cadre d'une décision médicale partagée. Cet acte considéré comme complexe doit être réalisé par un opérateur bien formé et expérimenté et dans des conditions bien définies (centre de référence ou centre expert). Plusieurs préconisations émises par les parties prenantes ont permis de définir les conditions optimales pour assurer la qualité des soins et la sécurité des patients (cf. chapitre 6).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la HAS considère que la DSM peut être une alternative de traitement d'un cancer superficiel de l'œsophage jugé à faible risque d'envahissement ganglionnaire, sous réserve que la réalisation de l'acte soit encadrée telle que le définit l'article L.1151-1 du code de la santé publique, selon les préconisations suivantes :

- structure : centre de référence ou centre expert¹⁵ ;
- plateaux techniques : centre d'endoscopie de niveau 3 ;
- qualification de l'opérateur : formations initiales et complémentaires requises (médecin hépatogastroentérologue ou chirurgien viscéral, qualifié en endoscopie digestive interventionnelle) et formation spécifique à la technique de DSM ;
- composition de l'équipe : un opérateur qualifié, et notamment une équipe d'anesthésie et d'infirmier(e)s formé(e)s à l'endoscopie interventionnelle ;
- mise en place d'une procédure commune entre la structure et le centre qui réalise l'examen anatomopathologique afin d'assurer le conditionnement immédiat de la pièce d'exérèse et son acheminement dans les conditions nécessaires pour garantir la qualité de l'analyse de la pièce réséquée ;

¹⁵ Selon les parties prenantes, les critères d'agrément en matière d'endoscopie interventionnelle oncologique [conditions d'implantation, conditions techniques de fonctionnement, seuils d'activité minimale] sont en cours d'élaboration.

- mise en place d'un registre obligatoire pour le recueil exhaustif des données sur l'innocuité et sur l'efficacité à long terme de la DSM et pour garantir la bonne tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui doit inclure au moins un gastroentérologue endoscopiste digestif interventionnel, un chirurgien digestif, un anatomopathologiste et un anesthésiste-réanimateur.

La Haute Autorité de santé préconise que le choix entre les différentes modalités de traitement repose sur une décision médicale partagée entre les professionnels de santé et le patient. Cette décision doit se fonder sur une information claire et loyale des patients sur l'ensemble des techniques disponibles en tenant compte des incertitudes relatives à la valeur ajoutée de l'acte de dissection sous-muqueuse, ainsi que des données de suivi des patients traités, notamment sur le long terme.

La Haute Autorité de santé recommande par ailleurs la réévaluation dans trois ans des données sur la sécurité de la DSM issues du registre obligatoire.

La Haute Autorité de santé préconise la réalisation d'une étude prospective comparative avec un suivi au long cours des patients et une réévaluation de l'efficacité et de la sécurité de la DSM à cinq ans à partir des résultats issus de cette étude.

Références

1. Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 : Tumeurs solides. Saint-Maurice: INVS; 2013.
2. European Society for Medical Oncology, ESMO Guidelines Committee, Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, *et al.* Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v50-v7.
3. Institut de veille sanitaire, Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Institut national du cancer. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice: INVS; 2015.
http://www.e-cancer.fr/content/download/135935/1675826/file/Projection-incidence-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-2015_2015.pdf
4. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Hépato-gastro-entérologie. Chirurgie digestive. : Elsevier Masson; 2015.
5. World Health Organization. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: WHO; 2010.
6. Koessler T, Bichard P, Puppa G, Lepilliez V, Roth A, Cacheux W. Cancers superficiels de l'œsophage : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse* 2015;11:1130-5.
7. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Chapitre : 1. Cancer de l'œsophage [En ligne] 2016.
<https://www.snfge.org/content/1-cancer-de-loesophage>
8. Bories E, Barret M, Chaussade S. Traitement endoscopique des carcinomes épidermoïdes superficiels de l'œsophage. *Acta Endosc* 2017;(47):192-4.
9. Lambert R. Épidémiologie du cancer gastrique dans le monde. *Cancéro dig* 2010;2(1):31-7.
10. Bories E, Barret M, Chaussade S. Adénocarcinomes superficiels œsophagiens. *Acta Endosc* 2017.
11. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Chapitre : 2. Cancer de l'estomac. ; 2017.
12. Heresbach D, Barrioz T. Mucosectomie endoscopique [9-013-M10]. *Encycl Med Chir Gastro-entérologie* 2016;11(3):1-8.
13. Ponchon T. Dissection sous-muqueuse : technique et résultats. *La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue* 2010;13(6):182-8.
14. Barret M, Lepilliez V, Coumaros D, Chaussade S, Leblanc S, Ponchon T, *et al.* The expansion of endoscopic submucosal dissection in France: A prospective nationwide survey. *United European Gastroenterol J* 2017;5(1):45-53.
15. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, *et al.* Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2015;81(6):1311-25.
16. Sociedad Española de Endoscopia Digestiva, Fernandez-Esparrach G, Calderon A, de la Pena J, Diaz Tasende JB, Esteban JM, *et al.* Endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2014;46(4):361-70.
17. Akintoye E, Obaitan I, Muthusamy A, Akanbi O, Olusunmade M, Levine D. Endoscopic submucosal dissection of gastric tumors: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2016;8(15):517-32.
18. Chevaux JB, Piessevaux H, Jouret-Mourin A, Yeung R, Danse E, Deprez PH. Clinical outcome in patients treated with endoscopic submucosal dissection for superficial Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2015;47(2):103-12.
19. National institute for health and care excellence. Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults. London: NICE; 2018.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/resources/oesophagogastric-cancer-assessment-and-management-in-adults-pdf-1837693014469>
20. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, *et al.* Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(9):829-54.
21. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Actualisation des recommandations cliniques pour le cancer de l'œsophage et de l'estomac. KCE report 179B. Bruxelles: KCE; 2012.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_179B_actualisation_cancer_oesophage_et_estomac.pdf
22. Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, British Society of Gastroenterology, British Association of Surgical Oncology, Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, *et al.* Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-72.

23. National comprehensive cancer network. Esophageal and esophagogastric junction cancers. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 3.207. Fort Washington: NCCN; 2017.
24. Alberta Health Services. Esophageal cancer. Edmonton: AHS; 2016.
<http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>
25. Upper GI Working Party, South Australia Department of Health. Optimising outcomes for all South Australians diagnosed with an upper gastrointestinal cancer. Adelaide; 2010.
<http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/0cd3500045a67b858f6faf9f9859b7b1/Upper+GI+Cancer+Care+Pathway+January+2011.pdf?MOD=AJPERES>
26. Yang D, Zou F, Xiong S, Forde JJ, Wang Y, Draganov PV. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;87(6):1383-93.
27. Guo HM, Zhang XQ, Chen M, Huang SL, Zou XP. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(18):5540-7.
28. Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59(8):1862-9.
29. Daoud DC, Suter N, Durand M, Bouin M, Faulques B, von Renteln D. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(23):2518-36.
30. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:78.
31. Furue Y, Katada C, Tanabe S, Ishido K, Kondo Y, Kubota Y, *et al.* Effectiveness and safety of endoscopic aspiration mucosectomy and endoscopic submucosal dissection in patients with superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Surg Endosc* 2018.
32. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, *et al.* A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut* 2017;66(5):783-93.
33. Min YW, Lee H, Song BG, Min BH, Kim HK, Choi YS, *et al.* Comparison of endoscopic submucosal dissection and surgery for superficial esophageal squamous cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;88(4):624-33.
34. Park HC, Kim DH, Gong EJ, Na HK, Ahn JY, Lee JH, *et al.* Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms in a single center. *Korean J Intern Med* 2016;31(6):1064-72.
35. Höbel S, Dautel P, Baumbach R, Oldhafer KJ, Stang A, Feyerabend B, *et al.* Single center experience of endoscopic submucosal dissection (ESD) in early Barrett's adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2015;29(6):1591-7.
36. Probst A, Aust D, Markl B, Anthuber M, Messmann H. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy* 2015;47(2):113-21.
37. Lang GD, Konda VJ, Siddiqui UD, Koons A, Waxman I. A single-center experience of endoscopic submucosal dissection performed in a Western setting. *Dig Dis Sci* 2015;60(2):531-6.
38. Chaves DM, Moura EG, Milhomem D, Arantes VN, Yamazaki K, Maluf F, *et al.* Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophageal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol* 2013;50(2):148-52.
39. Yamashina T, Ishihara R, Uedo N, Nagai K, Matsui F, Kawada N, *et al.* Safety and curative ability of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancers at least 50 mm in diameter. *Dig Endosc* 2012;24(4):220-5.
40. Noguchi M, Yano T, Kato T, Kadota T, Imajoh M, Morimoto H, *et al.* Risk factors for intraoperative perforation during endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017;23(3):478-85.
41. Kim HJ, Chung H, Jung DH, Park JC, Shin SK, Lee SK, *et al.* Clinical outcomes of and management strategy for perforations associated with endoscopic submucosal dissection of an upper gastrointestinal epithelial neoplasm. *Surg Endosc* 2016;30(11):5059-67.
42. Funakawa K, Uto H, Sasaki F, Nasu Y, Mawatari S, Arima S, *et al.* Effect of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms and risk factors for postoperative stricture. *Medicine* 2015;94(1):e373.
43. Zhao Y, Wang C. Long-term clinical efficacy and perioperative safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: an updated meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:3152346.
44. National institute for health and care excellence. Endoscopic submucosal dissection of oesophageal dysplasia and neoplasia. Interventional procedures guidance [IPG355]. London: NICE; 2010.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg355>
45. Barret M, Terris B, Chaussade S. Recommandations concernant les cancers superficiels du tube digestif. Partie 1 : règles générales de la prise en charge des cancers superficiels du tube digestif. *Acta Endosc* 2017:1-4.

46. Prat F, Leblanc S, Esch A, Pioche M, Lépilliez V, Chaussade S, *et al.* La dissection endoscopique sous-muqueuse en France: analyse du registre de la Sfed 2011-2013 et comparaison avec la période 2008-2010 [congress abstract]. *Endoscopy* 2014.
47. Farhat S, Chaussade S, Ponchon T, Coumaros D, Charachon A, Barrioz T, *et al.* Endoscopic submucosal dissection in a European setting. A multi-institutional report of a technique in development. *Endoscopy* 2011;43(8):664-70.
48. Odagiri H, Yasunaga H. Complications following endoscopic submucosal dissection for gastric, esophageal, and colorectal cancer: a review of studies based on nationwide large-scale databases. *Ann Transl Med* 2017;5(8):189.
49. Sato H, Inoue H, Ikeda H, Grace RSE, Yoshida A, Onimaru M, *et al.* Clinical experience of esophageal perforation occurring with endoscopic submucosal dissection. *Dis Esophagus* 2014;27(7):617-22.
50. Park CH, Lee H, Kim DW, Chung H, Park JC, Shin SK, *et al.* Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;80(4):599-609.
51. Société française d'endoscopie digestive, Systchenko R, Sautereau D, Canard J-M. Recommandations de la Société française d'endoscopie digestive pour l'organisation et le fonctionnement d'un plateau technique en endoscopie digestive. *Acta Endosc* 2013.
52. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, *et al.* Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy* 2010;42(10):853-8.
53. Oda I, Odagaki T, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer based on trainee experience. *Dig Endosc* 2012;24(Suppl 1):129-32.
54. Oyama T, Yahagi N, Ponchon T, Kiesslich T, Berr F. How to establish endoscopic submucosal dissection in Western countries. *World J Gastroenterol* 2015;21(40):11209-20.
55. Hong KH, Shin SJ, Kim JH. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(9):949-54.
56. Mizuta H, Nishimori I, Kuratani Y, Higashidani Y, Kohsaki T, Onishi S. Predictive factors for esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2009;22(7):626-31.
57. Shi Q, Ju H, Yao LQ, Zhou PH, Xu MD, Chen T, *et al.* Risk factors for postoperative stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2014;46(8):640-4.
58. Miwata T, Oka S, Tanaka S, Kagemoto K, Sanomura Y, Urabe Y, *et al.* Risk factors for esophageal stenosis after entire circumferential endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc* 2016;30(9):4049-56.
59. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Société française de chirurgie digestive, Société française d'endoscopie digestive, *et al.* Chapitre : 2. Cancer de l'estomac [En ligne] 2018. <https://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>
60. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58(6 Suppl):S3-43.
61. Koessler T, Roth A, Cacheux W. Cancers superficiels de l'estomac : épidémiologie, diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2014;10:1118-22.
62. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, *et al.* The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47(2):251-5.
63. Wang J, Ge J, Zhang XH, Liu JY, Yang CM, Zhao SL. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for the treatment of early esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1803-6.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Décembre 2018
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluation du traitement endoscopique par dissection sous-muqueuse des cancers superficiels de l'œsophage
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 4.4
Demandeur	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Chantal ANDRIAMANGA chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Nadia SQUALLI) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP HGE) Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive (CNP CVD) Société francophone de chirurgie oncologique (SFCO) Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP AR) Conseil national professionnel des pathologistes (CNPath) Ligue nationale contre le cancer (LNCC)
Recherche documentaire	De janvier 2007 à septembre 2018 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Chantal ANDRIAMANGA, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia SQUALLI, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : décembre 2018 Collège de la HAS : décembre 2018
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Annexes au rapport d'évaluation technologique, avis et décision HAS (décembre 2018) disponibles sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr