

Université de Montréal

**Effet de l'injection de gel sous-muqueux sur le taux de résection incomplète des polypes non-pédunculés de 4 à 20 mm et Analyse du taux de récurrence des polypes non-pédunculés de taille supérieure ou égale à 20 mm post-EMR h-APC**

*Par*

**Kemenge Leslie Motchum**

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M.Sc)

en Sciences biomédicales

Option Recherche clinique appliquée

Avril 2022

© Leslie Motchum, 2022

Université de Montréal

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

---

*Ce mémoire intitulé :*

**Effet de l'injection de gel sous-muqueux sur le taux de résection incomplète des polypes non-pédunculés de 4 à 20 mm et Analyse du taux de récurrence des polypes non-pédunculés de taille supérieure ou égale à 20 mm post-EMR h-APC**

*Présenté par*

**Kemenge Leslie Motchum**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Dr Moishe Liberman**

Président-rapporteur

**Dr Daniel von Renteln**

Directeur de recherche

**Dr Kevin Waschke**

Membre du jury

## Résumé

À l'échelle mondiale, le cancer colorectal (CCR) était le troisième type de cancer le plus diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer en 2020. En 2021, au Canada, le CCR était la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et la troisième cause de décès par cancer chez les femmes. Afin de réduire l'incidence du CCR, des coloscopies sont nécessaires pour détecter et réséquer toute lésion précancéreuse. Les lésions manquées, la détection incomplète en raison d'un examen inadéquat (par exemple, une mauvaise préparation intestinale, un échec de l'intubation caecale), une résection incomplète des polypes colorectaux et un CCR nouvellement développé ont été mis en évidence comme certains des principaux facteurs de risque pour le développement du CCR post-polypectomie chez les patients de 6 à 60 mois après la coloscopie. La résection endoscopique complète des polypes est importante afin de réduire l'incidence du CCR post-polypectomie. Une résection endoscopique complète des polypes et des techniques appropriées de polypectomie et d'ablation sont primordiales afin de réduire l'incidence du CCR post-polypectomie. Il existe plusieurs méthodes différentes pour réséquer des polypes en fonction de la taille, la morphologie et l'invasion des polypes en question. C'est pour cette raison que ce mémoire a été rédigé et basé sur deux études cliniques étudiant deux techniques différentes. Les principaux objectifs sont d'évaluer deux techniques de polypectomie, à savoir la polypectomie à collet froid en conjonction avec une injection sous-muqueuse (CSP-SI), et la résection endoscopique mucosale (EMR) en conjonction avec une coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC) pour prévenir l'incidence du CCR. Après l'examen de la littérature, deux études prospectives multi-endoscopistes ont été menées pour examiner chaque méthode de polypectomie. La première étude a évalué le taux de résection incomplet de polypes non-pédunculés mesurant 4 à 20 mm suite à la polypectomie CSP-SI chez des patients âgés de 45 à 80 ans référés pour une coloscopie élective au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). La deuxième étude a évalué le taux de récurrence post-EMR et h-APC de polypes colorectaux non-pédunculés mesurant plus de 20 mm chez des patients âgés de 18 à 89 ans 6 mois après l'intervention initiale dans deux centres de recherche (Penn State Hershey Medical Centre et CHUM).

**Mots-clés :** cancer colorectal, polypectomie à collet froid, polype non-pédonculé, injection sous-muqueuse, coagulation du plasma à l'argon hybride, résection mucosale endoscopique

## Abstract

Globally, colorectal cancer (CRC) was the third most diagnosed type of cancer and the second leading cause of cancer death in 2020. In Canada, CRC was the second leading cause of cancer death in men and the third leading cause of cancer death in women in 2021. In order to reduce the incidence of CRC, colonoscopies are needed to detect and resect any precancerous lesions. Missed lesions, incomplete detection due to inadequate examination (e.g., poor bowel preparation, failed cecal intubation), incomplete resection of colorectal polyps, and newly developed CRC have been highlighted as some of the major risk factors for the development of postpolypectomy CRC in patients 6 to 60 months after colonoscopy. Complete endoscopic resection of polyps is important to reduce the incidence of postpolypectomy CRC. Complete endoscopic resection of polyps and appropriate polypectomy and ablation techniques are paramount to reduce the incidence of post-polypectomy CRC. There are several different methods of resecting polyps depending on the size, morphology and invasion of the polyps in question. For this reason, this dissertation was written and based on two clinical studies investigating two different techniques. The main objectives are to evaluate two polypectomy techniques, namely cold snare polypectomy in conjunction with submucosal injection (CSP-SI), and mucosal endoscopic resection (EMR) in conjunction with hybrid argon plasma coagulation (h-APC) to prevent the incidence of CRC. After reviewing the literature, two prospective multi-endoscopist studies were conducted to examine each polypectomy method. The first study evaluated the incomplete resection rate of 4-20 mm nonpedunculated polyps following CSP-SI polypectomy in patients aged 45 to 80 years referred for elective colonoscopy at the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). The second study evaluated the post-EMR and h-APC recurrence rate of nonpedunculated colorectal polyps measuring more than 20 mm in patients aged 18 to 89 years 6 months after the initial procedure at two research centers (Penn State Hershey Medical Centre and CHUM).

**Keywords:** colorectal cancer, cold snare polypectomy, submucosal injection, hybrid argon plasma coagulation, endoscopic mucosal resection, nonpedunculated polyp

# Table des matières

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>9</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>14</b>
<b>Chapitre 1 – État de l’Art</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1 Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2 Cancer colorectal</b> .....	<b>17</b>
1.2.1 Incidence et mortalité du CCR .....	17
1.2.2 Démographie et étiologie .....	17
1.2.3 Généralités et classifications .....	19
1.2.4 Adénocarcinome colorectal .....	25
1.2.5 Modalités de prévention du CCR.....	27
1.2.6 Facteurs de risque de cancer colorectal d’intervalle .....	32
1.2.7 Complications associées à la coloscopie .....	34
<b>1.3 Techniques de polypectomie selon la classification, la taille et l’invasion des polypes</b> .....	<b>36</b>
1.3.1 Résection de polypes plus petits ou égaux à 20 mm .....	36
1.3.2 Techniques de résection pour les polypes de taille égale ou supérieure à 20 mm.....	38
<b>1.4 L’injection sous-muqueuse dans diverses interventions de polypectomie</b> .....	<b>40</b>
1.4.1 L’utilisation de l’injection sous-muqueuse dans l’intervention de polypectomie .....	40
<b>1.5 Traitements d’ablation post-polypectomique</b> .....	<b>44</b>
1.5.1 Traitements d’ablation connus.....	44
1.5.2 L’utilisation de la coagulation du plasma à l’argon (APC).....	45
1.5.3 L’utilisation de la coagulation du plasma à l’argon hybride (h-APC).....	46

<b>Chapitre 2 – Articles #1 .....</b>	<b>47</b>
<b>2.1 Incomplete resection rates of 4-20 mm non-pedunculated colorectal polyps when using routine submucosal injection.....</b>	<b>47</b>
2.1.1 Abstract .....	47
2.1.1 Introduction .....	48
2.1.2 Material and methods .....	49
2.1.2 Results .....	52
2.1.3 Discussion.....	53
2.1.4 Conclusion .....	55
2.1.5 References.....	56
<b>Chapitre 3 – Article #2.....</b>	<b>65</b>
<b>3.2 Endoscopic mucosal resection combined with hybrid argon plasma coagulation prevent recurrence of large nonpedunculated colorectal polyps .....</b>	<b>65</b>
3.2.1 Abstract .....	65
3.2.2 Introduction .....	66
3.2.3 Methods .....	66
3.2.4 Results .....	69
3.2.5 Discussion.....	71
3.2.6 Conclusion .....	74
3.2.7 References.....	75
<b>Chapitre 4 – Discussion .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1 Discussion générale de l'étude CSP-SI .....</b>	<b>86</b>
4.1.2 Forces de l'étude CSP-SI.....	88
4.1.3 Limites de l'étude CSP-SI.....	88
<b>4.2 Discussion générale EMR h-APC.....</b>	<b>89</b>
4.2.2 Forces de l'étude EMR h-APC.....	91
4.2.3 Limites de l'étude EMR h-APC .....	91
<b>Chapitre 5 – Études futures .....</b>	<b>92</b>
<b>Chapitre 6 – Conclusion.....</b>	<b>93</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>94</b>

**Annexes ..... 109**

**ANNEXES 1 à 9 : Case report forms (CRF) pour l'étude ORISE .....109**

ANNEXE 1 : Formulaire français d'information et de consentement ..... 109

ANNEXE 2 : Formulaire anglais d'information et de consentement..... 117

ANNEXE 3 : Processus d'obtention du consentement éclairé ..... 124

ANNEXE 4 : Registre des consentements ..... 125

ANNEXE 5 : Document Source (Procédure Index) ..... 126

ANNEXE 6 : Formulaire des effets adverses ..... 135

ANNEXE 7 : Formulaire de complétion ..... 137

ANNEXE 8 : Liste de suivi des visites..... 138

ANNEXE 9 : Document source pour la prise de notes ..... 139

**ANNEXES 1 à 10 : Case report forms (CRF) pour l'étude h-APC .....140**

ANNEXE 1 : Formulaire français d'information et de consentement ..... 140

ANNEXE 2 : Formulaire anglais d'information et de consentement..... 150

ANNEXE 3 : Processus de consentement ..... 159

ANNEXE 4 : Registre de consentement..... 160

ANNEXE 5 : Formulaire de l'éligibilité..... 161

ANNEXE 6 : Formulaire de pré-procédure ..... 162

ANNEXE 7 : Formulaire de l'EMR et de la pathologie ..... 163

ANNEXE 8 : Formulaire des effets adverses ..... 166

ANNEXE 9 : Formulaire de la coloscopie de surveillance et de la pathologie ..... 168

ANNEXE 10 : Liste de suivi des visites..... 171

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> –	Classification de Paris (33) .....	21
<b>Tableau 2.</b> –	Classification LST (33).....	22
<b>Tableau 3.</b> –	Classification SANO (adaptée de Sano Y. et al.) (34).....	23
<b>Tableau 4.</b> –	Classification NICE (adaptée de Sano Y. et al.) (37) .....	23
<b>Tableau 5.</b> –	Classification KUDO (adaptée de Tanaka S et al.) (38).....	24
<b>Tableau 6.</b> –	American Joint Commission on Cancer (AJCC) Classification and Duke's Classification (adapté de la 8e édition de l'AJCC) (139).....	40



## Liste des sigles et abréviations

ACS : *Adenocarcinoma sequence*

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADR : Adenoma detection rate ou taux de détection d'adénomes

AE : *Adverse event* ou effet indésirable

APC : *Argon plasma coagulation* ou coagulation du plasma à l'argon

ASA : *American Society of Anesthesiologists*

ASGE : *American Society of Gastrointestinal Endoscopy*

CBF : *Cold biopsy forceps* ou Pincettes à biopsie à froid

CC : Coloscopie conventionnelle

CCE : *Capsule colon endoscopy* ou endoscopie du côlon par capsule

CCR : Cancer colorectal

CÉR : Comité d'éthique à la recherche

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

CI : *Confidence Interval* ou intervalle de confiance

CIMP-H : *CpG island methylator phenotype* ou phénotype méthylateur d'îlot CpG élevé

CRCHUM : Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

CRF : *Case Report Form*

CSP : *Cold snare polypectomy* ou polypectomie à collet froid

CSP-SI : *Cold snare polypectomy in conjunction with a submucosal injection* ou Polypectomie à collet froid en conjonction avec une injection sous-muqueuse

CTC : *Computed tomographic colonography* ou colonographie par tomodensitométrie

DDW : *Digestive Disease Week*

DW : *Dextrose water* ou Eau de dextrose

D50 : *50% Dextrose* ou Dextrose à 50%

ECR : Essai contrôlé randomisé

ESD : *Endoscopic submucosal dissection* ou Dissection sous-muqueuse endoscopique

ESGE : *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

EMR : *Endoscopic mucosal resection* ou résection muqueuse endoscopique

FAP : *Familial adenomatous polyposis syndrome*

FIT : *fecal immunochemical test* ou test immunochimique fécal

FM : *Fibrinogen mixture* ou Mélange de fibrinogène

GDP : Guanosine diphosphate

GEE : *Generalized Estimating Equation*

gFOBT : *Guaïac fecal occult blood test* ou test de sang occulte fécal à base de gaïac

GI : Gastrointestinal

GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales

HA : *Hyaluronic acid* ou acide hyaluronique

h-APC : *hybrid argon plasma coagulation* ou coagulation du plasma à l'argon hybride

HBF : *Hot biopsy forceps* ou pince à biopsie chaude

HES : *Hydroxyethyl starch* ou Hydroxyéthylamidon

HPMC : Hydroxylpropylméthylcellulose

HSP : *Hot snare polypectomy* ou Polypectomie à collet chaud

I-CCR : Cancer colorectal d'intervalle

ICF : *Informed consent form* ou formulaire de consentement

IPB: Intraprocedural bleeding ou saignement intraprocédural

IRR : Incomplete resection rate ou Taux de résection incomplet

JMCGC : Classification macroscopique japonaise pour le cancer gastrique

KRAS : *V-Ki ras2 Kirsten rate sarcoma viral oncogene homolog*

LOH : *Loss of heterozygosity* ou la perte d'hétérozygotie

LRR : *Local recurrence rate* ou taux de récurrence locale

LST : Lateral spreading tumors ou Tumeurs à propagation latérale

MT-sDNA : *Multitarget DNA stool test* ou test d'ADN multiciblé dans les selles

NBI : *Narrow-banding Imaging* ou Imagerie à bande étroite

NICE : *NBI international colorectal endoscopic classification*

NS : *Normal saline* ou Eau saline normale

OACIS : Dossier Clinique Informatisé du CHUM

OR : *Odd ratios* ou rapport de cotes

PAF : Polypose adénomateuse familiale

PJS : Syndrome de Peutz-Jeghers

RCT : Randomized controlled trial

RSOSi : Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles

SD : *Standard deviation*

SG : *Succinyl gelatin* ou Gélatine succinylée

SMAD4 : Mothers against decapentaplegic homolog 4

SSL : *Sessile serrated lesions* ou lésions sessile festonnées

STSC : *Soft Tip Snare Coagulation*

TGF-beta : Transforming growth factor beta

TP53 : Tumor Protein 53

UEGW : United European Gastroenterology Week

US-MTF : U.S. Multi-Task Force on Colorectal Cancer

USPSTF : U.S. Preventive Services Task Force

WNT : Wingless Int-1

*À mes très chers et tendres parents Josiane et Émile, mes frères Raphaël et Sven, et Celui qui  
rend toutes choses possibles...*

## Remerciements

J'aimerais exprimer ma gratitude à mon directeur de recherche, Dr Daniel von Renteln, qui n'a jamais manqué à m'apporter son soutien tout au long de ma maîtrise. Vous m'avez toujours encouragé, guidé et conseillé dans toute la réalisation de ses projets cliniques et de ce mémoire.

J'aimerais remercier tous les co-chercheurs, Dr Simon Bouchard, Dr Érik Deslandres, Dr Mickaël Bouin, Dr Sacha Sidani et M. Miguel Chagnon ainsi que tous les collaborateurs dans la révision des manuscrits, pour leurs contributions généreuses à mes travaux de recherche.

Je remercie profondément les patients d'avoir fait confiance en ces projets cliniques afin de contribuer dans l'avancement des connaissances en prévention du cancer colorectal. Merci aux infirmiers et infirmières de l'unité d'endoscopie qui ont collaboré au déroulement préétablie du recrutement au CHUM.

J'aimerais remercier mes chers amis que j'ai côtoyé au cours de ma maîtrise. Merci pour les beaux moments de camaraderie, de joie et d'entraide dans les moments heureux comme difficiles. Je vous souhaite beaucoup de réussite.

Je tiens à exprimer mon énorme gratitude envers mes tendres parents et mes frères de m'avoir inculqué les valeurs telles que le goût du travail bien fait, le courage, la persévérance, la résilience face à l'adversité et l'entraide face à ceux dans le besoin. Merci pour votre support inconditionnel et vos sacrifices qui m'ont permis de devenir la femme que je suis aujourd'hui. Tout ce que j'accomplie est pour vous.

Enfin, je remercie Celui qui rend toutes choses possibles dans la vie... (Rom 8 :28)

# Chapitre 1 – État de l'Art

## 1.1 Introduction

Le cancer colorectal (CCR) a été caractérisé pour la première fois par Lockhart-Mummery et Dukes dans un article dans *Surgery, Gynecology and Obstetrics* « The Precancerous Changes in the Rectum and Colon » en mai 1927 (1). À l'époque, ils avaient identifié la source du cancer colorectal (CCR) comme « des tissus adénomateux résiduels de polypes ». Plus tard au milieu des années 1970, plusieurs découvertes indirectes ont mis en évidence que le CCR peut progresser à partir de tissu adénomateux bénin résiduel trouvé dans les carcinomes, que des foyers malins ont été observés dans des polypes plus gros et qu'il y avait de rares observations d'un polype d'apparence bénigne se développant en un carcinome invasif (2). À l'échelle mondiale, le CCR était le troisième type de cancer le plus diagnostiqué et la deuxième cause de décès par cancer en 2020 (3). En 2021, au Canada, le CCR était la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et la troisième cause de décès par cancer chez les femmes (4, 5). Afin de réduire l'incidence du CCR, des coloscopies sont nécessaires pour détecter et réséquer toute lésion précancéreuse. Les lésions manquées, la détection incomplète en raison d'un examen inadéquat (par exemple, une mauvaise préparation intestinale, un échec de l'intubation caecale), une résection incomplète des polypes colorectaux et un CCR nouvellement développé ont été mis en évidence comme certains des principaux facteurs de risque pour le développement du CCR post-polypectomique chez les patients de 6 à 60 mois après la coloscopie (6-17). La résection endoscopique complète des polypes est importante afin de réduire l'incidence du CCR post-polypectomique. Une méta-analyse récente comprenant 32 études a montré un taux global de résection incomplète de 14% pour les polypes mesurant entre 1 et 20 mm réséqués avec un collet. Les polypes petits et diminutifs réséqués avec un collet avaient un IRR inférieur à celui des grands polypes (16% contre 21%), ce qui n'était pas une différence statistique significative (18). Étant donné que les études incluses dans cette méta-analyse se concentraient sur la complétion de la polypectomie, il est probable que l'IRR dans la pratique clinique soit beaucoup plus élevé. Une résection endoscopique complète des polypes et des techniques appropriées de polypectomie et d'ablation sont primordiales afin de réduire l'incidence du CCR post-polypectomique.

Il existe plusieurs méthodes différentes pour réséquer des polypes en fonction de la taille, la morphologie et l'invasion des polypes en question. C'est pour cette raison que ce mémoire a été rédigé et basé sur deux études cliniques étudiant deux techniques différentes. Les principaux objectifs sont d'étudier deux techniques de polypectomie, à savoir la polypectomie à collet froid en conjonction avec une injection sous-muqueuse (CSP-SI), et la résection endoscopique mucosale (EMR) en conjonction avec une coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC) pour prévenir l'incidence du CCR. Initialement, une revue de la littérature a été menée pour voir les contributions de ces deux techniques polypectomiques et évaluer les effets bénéfiques potentiels dans l'éradication des polypes colorectaux mesurant entre 4 et 20 mm de polypes, et les grands polypes mesurant  $\geq 20$  mm respectivement.

Après l'examen de la littérature, deux études prospectives multi-endoscopistes ont été menées pour examiner chaque méthode de polypectomie. La première étude a évalué le taux de résection incomplet de polypes non-pédunculés mesurant 4 à 20 mm suite à la polypectomie CSP-SI chez des patients âgés de 45 à 80 ans référés pour une coloscopie élective au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). La deuxième étude a évalué le taux de récurrence post-EMR et h-APC de polypes colorectaux non-pédunculés de  $\geq 20$  mm chez des patients âgés de 18 à 89 ans 6 mois après l'intervention initiale dans deux centres de recherche (Penn State Hershey Medical Center et CHUM).

L'auteure de ce mémoire a contribué aux études présentées ici in extenso, en effectuant la collecte de données, l'analyse statistique, la rédaction et la soumission de manuscrits. Elle a également fait partie intégrante du processus de soumission au Comité d'éthique à la Recherche (CÉR) du Centre de Recherche du CHUM (CRCHUM) et de recrutement des patients au CHUM. Les co-auteurs ont joué un rôle clé dans l'élaboration de questions et de protocoles de recherche, ainsi que dans l'interprétation des données.

Il convient de noter qu'au moment de la soumission de ce mémoire, l'un des manuscrits était soumis et l'autre était en préparation pour sa soumission à des journaux de gastroentérologie bien connus.



## 1.2 Cancer colorectal

### 1.2.1 Incidence et mortalité du CCR

Selon l'American Cancer Society, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer diagnostiqué le plus couramment, à l'exclusion des cancers de la peau, aux États-Unis d'Amérique en 2021(19). L'incidence des nouveaux cas de CCR est estimée à 104 270 et à 45 230 nouveaux cas de cancer du rectum. Depuis les années 1980, le taux de CCR a diminué chaque année en raison des dépistages systématiques et des changements drastiques de mode de vie, les taux d'incidence globaux des personnes diagnostiquées. De 2012 à 2016, les taux d'incidence ont augmenté de 2% chaque année chez les patients âgés de moins de 50 ans et de 1 % chez ceux âgés de 50 à 64 ans. Selon la Société Canadienne du cancer, le CCR est le troisième cancer le plus diagnostiqué en 2021 après le mélanome (5). C'est la deuxième cause de décès par cancer chez les hommes et la troisième cause de décès par cancer chez les femmes au Canada. Les taux d'incidence du CCR sont de 24 800 nouveaux cas, ce qui représente 11% de tous les nouveaux cas de cancer(5). Près de 9 600 Canadiens succomberont du CCR, ce qui représente 12% de tous les décès causés par le cancer (5). Environ 38.7% des 13 700 nouveaux diagnostics chez les hommes ont entraîné des décès et 39.1% des 11 100 nouveaux diagnostics chez les femmes ont entraîné des décès. Les taux de survie du CCR après 5 ans sont de 67% et 66% pour les femmes et les hommes respectivement. Environ 1 homme canadien sur 14 développera un CCR au cours de sa vie et 1 sur 34 mourra de cette maladie. Environ 1 Canadienne sur 18 développera un CCR au cours de sa vie et 1 sur 40 mourra de cette maladie (5).

### 1.2.2 Démographie et étiologie

Environ 50 à 60% des cas de CCR sont non-héréditaires ou sporadiques, ce qui signifie que les patients n'ont pas d'antécédents familiaux préexistants de cette maladie (20). Ce type de cancer peut être causé par l'âge, l'alimentation, l'origine ethnique, la génétique (antécédents familiaux) et des facteurs environnementaux. En effet, l'incidence du cancer colorectal augmente considérablement avec l'âge surtout vers les 50 ans. À chaque décennie consécutive, le risque de CCR double jusqu'à l'âge de 80 ans. Les antécédents familiaux de cancer colorectal ou d'adénomes, divers syndromes génétiques de polypose et de non-polypose, d'autres cancers et de maladies inflammatoires de l'intestin constituent des risques plus élevés de développer un

CCR (21). L'alimentation est considérée comme un facteur de risque important dans le développement du CCR. Il est largement connu que la consommation massive de graisses animales est positivement corrélée au développement de cette maladie, par rapport aux poissons et au poulet sans peau qui présentent le risque le plus faible. Des taux de cholestérol plus élevés sont également significativement associés au développement ultérieur de la tumeur. Les hommes obèses d'âge moyen sont également significativement plus à risque de CCR ; l'augmentation de l'activité physique semble éliminer ce risque. Une multitude d'études a montré d'importantes disparités dans les taux d'incidence entre les races et les ethnies. Dans une étude, il a été constaté que les Afro-Américains sont touchés de manière disproportionnée par cette maladie, avec un taux d'incidence annuel de 0,14%, par rapport aux Hispaniques (0,08%), aux Blancs, aux Amérindiens (0,12%) et aux Asiatiques/insulaire du Pacifique (0,10%) (22). En fait, les taux de mortalité chez les Afro-Américains étaient significativement plus élevés avec 22,4 décès pour 100 000 personnes contre 15,3 pour les Blancs, 14,2 pour les Indiens d'Amérique/Autochtones de l'Alaska, 10,8 pour les Hispaniques/Latinos et 10,2 pour les Américains d'origine asiatique/insulaire du Pacifique. Lors de l'analyse de l'incidence brute, il a été constaté que les femmes afro-américaines avaient le taux le plus élevé par rapport à toute femme appartenant à d'autres groupes raciaux/ethniques. Selon Augustus et al, les Afro-Américains ont une incidence disproportionnée par rapport aux Blancs en Amérique avec une incidence supérieure à 20% et un taux de mortalité encore plus important(23). Dimou et al ont également constaté qu'ils sont plus susceptibles d'avoir des CCR du côlon proximal, à un âge plus précoce et à des stades de maladie plus avancés (24).

Les facteurs génétiques sont responsables à 35 % du risque global de CCR (23, 25). Des maladies, telles que la polypose adénomateuse familiale (FAP), sont liées à des mutations du gène de la polypose adénomateuse coli. Ces mutations suppriment un facteur clé dans la régulation de la voie de signalisation des oncogènes Wingless Int-1 (WNT) qui régule des aspects cruciaux de la détermination du devenir cellulaire, de la migration cellulaire, de la polarité cellulaire, du modèle neuronal et de l'organogenèse au cours du développement embryonnaire(26). Comme d'autres mutations du cancer dans les gènes, tels que Kirsten rat sarcoma (KRAS), Mothers against

decapentaplegic homolog 4 (SMAD4) et Tumor protein p53 (TP53), les polypes adénomateux peuvent progressivement devenir des carcinomes.

### 1.2.3 Généralités et classifications

L'intestin fait partie du système digestif et est composé du petit et du gros intestin. Les trois rôles principaux du gros intestin sont d'absorber l'eau et les électrolytes, de produire et d'absorber des vitamines et de former et transporter les matières fécales vers le rectum pour l'élimination. Il est composé du côlon, qui est un tube en forme de U situé sous l'estomac et le rectum. Le rectum est un tube plus court relié à l'extrémité du côlon. Le gros intestin est segmenté en 4 parties dont le caecum, l'ascendant, le transverse, le descendant et sigmoïde du côlon. Le rôle du côlon ascendant est d'absorber l'eau restante et d'autres nutriments clés du matériau indigeste, en le solidifiant pour former des selles. Ensemble, le côlon et le rectum constituent le gros intestin (27). Le côlon descendant stocke les excréments qui finiront par être vidés dans le rectum. Le rôle du côlon sigmoïde est de se contracter pour augmenter la pression à l'intérieur du côlon, ce qui provoque le déplacement des selles dans le rectum. Le rectum retient les matières fécales en attente de défécation (28). La longueur totale du côlon et du rectum est de 2 mètres ou 6,5 pieds (27). Ce tube est composé de quatre couches de muscle, à partir de la lumière vers l'extérieur, à savoir la muqueuse, la sous-muqueuse, la couche musculaire et la couche séreuse (29). La couche musculaire est composée de 2 couches de muscle lisse, la couche circulaire interne et la couche longitudinale externe qui favorisent la motilité du gros intestin. Les 2 principaux mouvements dans le côlon sont la contraction haustrale et le mouvement de masse. Les haustra sont de petites chambres (sacculés) qui donnent une apparence de segmentation au côlon. La présence de chyme active la contraction haustrale qui sert à déplacer lentement les aliments vers le prochain haustra et permet de mélanger le chyme pour aider à l'absorption d'eau. Les mouvements de masse sont forts et longitudinaux qui servent à déplacer rapidement le chyme vers le rectum.

La plupart des polypes tels que les adénomes (tubulaires  $\geq 80\%$ , villosités 5-15% ou tubulovillosités 5-15%), sessiles festonnés ou traditionnels et non néoplasiques (polypes hyperplasiques et juvéniles) dépassent de la muqueuse. D'autres lésions bénignes telles que les lipomes, les carcinoïdes ou les agrégats lymphoïdes poussent hors de la sous-muqueuse. Le cancer colorectal se développe généralement à partir de lésions susceptibles de devenir malignes, comme un

polype adénomateux. Environ 30% du CCR se trouve dans le côlon ascendant entraînant des symptômes tels que des saignements occultes et de l'anémie, 10% se trouvent dans le côlon transverse, 15% dans le côlon descendant, 25% dans le côlon sigmoïde entraînant des symptômes tels qu'une obstruction et des saignements, et 20% se trouvent dans le rectum entraînant un ténesme rectal, douleur et saignement (21).

#### *1.2.3.1 Morphologie des polypes, taille et classifications de diagnostic optique*

Un polype colorectal est une masse de tissu qui se développe de la paroi gastro-intestinale vers la lumière. La plupart des polypes sont bénins et asymptomatiques avec lesquels seuls des saignements mineurs occultes se produisent. Une lésion bénigne peut se transformer en lésions malignes, qui elles ont le potentiel de devenir cancéreuses. Il est bien connu que le risque malin ou cancéreux et les intervalles de dépistage sont corrélés au type de polype (30). Les polypes peuvent être plats, déprimés ou sessiles (non-pédonculés), ou pédonculés et varient en taille. Une lésion est classée comme minuscule (*diminutive*) lorsqu'elle mesure 5 mm ou moins, petite (*small*) lorsqu'elle mesure de 6 à 9 mm ou grande (*large*) lorsqu'elle mesure  $\geq 10$  mm de diamètre. De nombreuses classifications internationales ont été développées pour caractériser la morphologie, telles que les classifications de Paris et LST (*laterally spreading tumors*). Les classifications SANO et NICE (NBI international colorectal endoscopic) sont également utilisées pour diagnostiquer optiquement ces polypes.

En 2002, un groupe international d'endoscopistes, de chirurgiens et de pathologistes s'est réuni et est parvenu à un consensus sur la pertinence de la classification macroscopique japonaise pour le cancer gastrique (JMCGC) pour l'évaluation endoscopique des lésions gastro-intestinales superficielles (GI) néoplasiques (31). Cela a abouti à la création de la classification de Paris (32). Respectivement, les études japonaises ont montré que les différents types et sous-types de la classification de Paris doivent être considérés comme des facteurs de prédiction de l'invasion sous-muqueuse qui est en corrélation avec le risque de métastases ganglionnaires et de lésions gastriques. Habituellement, la hauteur du polype mesure deux fois plus que l'épaisseur de la muqueuse adjacente. Les lésions pédonculées (Ip) ont une base plus petite contrairement aux lésions sessiles (Is) dans lesquelles les diamètres de la largeur et de la base du polype sont les mêmes (32). Les morphologies intermédiaires avec un aspect semi-pédonculé sont considérées

comme des lésions de type Isp et doivent être traitées comme des polypes sessiles. La classification est détaillée au **Tableau 1** ci-dessous (32). Les lésions classées comme Paris 0-I, 0-IIc, 0-IIa+IIc, 0-IIc+III (classes mixtes) sont associées à un risque plus élevé d'invasion sous-muqueuse qui sont respectivement de 57%, 37%, 65% et 40%, par rapport aux lésions 0-IIa et 0-IIb (respectivement 29% et 20%) (32). Pour ces raisons, la classification de Paris devrait être utilisée afin d'évaluer les facteurs de risque, la faisabilité et la curabilité des lésions avec les techniques de polypectomie appropriées. La taille du polype doit également être prise en considération lors de l'évaluation de la prise en charge de ces lésions. Les définitions sont détaillées et résumées dans la **Tableau 1** ci-dessous.

**Tableau 1. – Classification de Paris (33)**

Polypoïde	0-Ip	Polype pédonculé
	0-Isp	Polype sous-pédonculé
	0-Is	Polype sessile
Polype avec une élévation superficielle	0-IIa	Polype plans légèrement surélevé
	0-IIa/c	Polype plans élevé avec une dépression centrale
Polype d'aspect plat	0-IIb	Polype plans non surélevé
	0-IIc	Polype plans légèrement déprimé
	0-IIc/IIa	Polype déprimé ayant des rebords surélevés
Polype ulcéré	0-III	Polype excavé

La classification LST est utilisée pour caractériser le sous-groupe des lésions de type IIa (**Tableau 2**). Ce sous-groupe est subdivisé en différents types soit granulaire (c.-à-d. homogène, nodulaire mixte) ou non granulaire (c.-à-d. plat surélevé, pseudodéprimé).

**Tableau 2. – Classification LST (33)**

LST- granulomateux	0-IIa	Type homogène
	0-IIa, 0-Is+IIa, 0-IIa+Is	Type nodulaire mixte
LST non-granulomateux	0-IIa	Type surélevé
	0-IIa+IIc, 0-IIc+IIa	Type pseudodéprimé

En ce qui concerne la vascularisation des polypes, l'angiogenèse est une caractéristique importante de la tumorigénèse. C'est un facteur pronostique pour une variété de nouvelles tumeurs, y compris le CCR et il coïncide avec une excrétion accrue de cellules néoplasiques entraînant des métastases (34). Dans les lésions muqueuses ou hyperplasiques normales, les capillaires sont organisés et, selon un motif hexagonal, autour des cryptes muqueuses. Dans les lésions néoplasiques, les capillaires sont allongés et leur diamètre, leur nombre et leur densité augmentent considérablement. Ce phénomène caractérise le processus de passage des lésions bénignes aux lésions malignes. La différenciation de la néovascularisation des polypes peut également être réalisée avec l'imagerie à bande étroite (NBI) en utilisant diverses classifications, y compris la classification SANO. Sur la base des résultats capillaires, cette classification SANO a été validée par de multiples études pour son diagnostic quantitatif et qualitatif pertinent (35). Les définitions sont détaillées et résumées dans la **Tableau 3** ci-dessous.

**Tableau 3. – Classification SANO (adaptée de Sano Y. et al.) (34)**

Types	I	II	IIIA	IIIB
Caractéristiques des capillaires	-Pas de vaisseaux capillaires branchés (-)	-Vaisseaux capillaires branchés (+)  -Vaisseaux capillaires entourant les glandes	-Vaisseaux capillaires branchés caractérisés par des ramifications terminales, des branchements irréguliers	
			-Vaisseaux hétérogènes -Densité vasculaire élevée	-lésions quasi avasculaire ou micro-vaisseaux éparses

Un autre outil de classification du diagnostic optique des polypes est la classification NICE qui est basée sur l'utilisation de l'imagerie à bande étroite (NBI) des polypes du côlon. Cet outil utilise la coloration, les motifs vasculaires et les motifs de surface pour distinguer les lésions colorectales hyperplasiques et adénomateuses (36). Il existe 3 catégories NICE dont les NICE 1, NICE 2 et NICE 3 qui sont détaillées et résumées dans la **Tableau 4** ci-dessous.

**Tableau 4. – Classification NICE (adaptée de Sano Y. et al.) (37)**

	Type 1	Type 2	Type 3
Couleur	Identique ou plus claire que la muqueuse adjacente	Aspect plus brun que la muqueuse adjacente	Couleur brune ou noire, parfois des zones blanchâtres essaimées
Vaisseaux	Aucun ou vaisseaux isolés et tortueux à la surface de la lésion	Vaisseaux bruns et épais encerclant les structures blanchâtres	Présence de zones avec vaisseaux absents ou distordus
Surface	Points sombres ou blancs de taille uniforme ou absence homogène de motif	Structures blanches, ovales, tubulaires, branchées, entourées de vaisseaux bruns	Zones de distortion ou absence de motif
Pathologie	hyperplasique	Adénome	Cancer invasif

La classification KUDO est un autre outil d'évaluation du diagnostic optique qui utilise la chromoendoscopie ou NBI pour évaluer les schémas de fosse muqueuse des lésions. La

classification KUDO comprend cinq types de modèles différents. Ces différents types I à V sont détaillés et résumés dans la **Tableau 5** ci-dessous.

**Tableau 5.** – Classification KUDO (adaptée de Tanaka S et al.) (38)

Type	Description	Pathologie suggérée	Traitement idéal
I	Aspect normal des glandes	Non néoplasique	Endoscopique ou rien
II	Aspect en astéroïde des glandes	Non néoplasique	Endoscopique ou rien
III <sub>s</sub>	Aspect tubulisé des glandes mais de plus petite taille que le type I	Néoplasique	Endoscopique
III <sub>L</sub>	Aspect tubulisé des glandes mais de plus grande taille que le type I	Néoplasique	Endoscopique
IV	Aspect cérébriforme des glandes	Néoplasique	Endoscopique
V <sub>I</sub>	Zone irrégulière associant différents types d'architecture glandulaire III <sub>s</sub> , III <sub>L</sub> ou IV	Néoplasique (invasif)	Endoscopique ou chirurgical
V <sub>N</sub>	Perte ou diminution de l'architecture glandulaire	Néoplasique (invasion sous-muqueuse massive)	Chirurgical

### 1.2.3.2 Polypes non-adénomateux et adénomateux

Les lésions colorectales sont classées histologiquement comme non adénomateuses (non néoplasiques) ou adénomateuses (néoplasiques). La plupart des lésions sont petites et bénignes et peuvent être découvertes lors d'examen endoscopiques tels que des dépistages ou lorsque d'autres procédures sont effectuées pour un autre diagnostic (comme une hémorragie, une diarrhée chronique, etc.). Les lésions non adénomateuses comptent divers types histologiques tels que les polypes hyperplasiques, les hamartomes (polypes juvéniles), les agrégats lymphoïdes et les polypes inflammatoires qui sont bénins. Les polypes hyperplasiques, qui se trouvent principalement dans le côlon distal, sont très fréquents et présentent un risque malin très faible. Les hamartomes sont des lésions bénignes également caractérisées comme des polypes juvéniles et se trouvent principalement chez les patients pédiatriques. Les lésions adénomateuses comptent également divers types histologiques tels que les adénomes tubulaires, les adénomes



tubulovilleux et les adénomes villosités qui ont le potentiel d'être malins par des changements dysplasiques. Ceux qui développent une dysplasie de haut grade deviendront cancéreux au fil du temps (28). Lorsque les lésions bénignes deviennent malignes, un traitement endoscopique est nécessaire (39).

#### 1.2.4 Adénocarcinome colorectal

Le type de CCR le plus courant est l'adénocarcinome représentant entre 90% et 95% des cas (28, 40, 41). Ce type de CCR peut être caractérisé par une obstruction, une hémorragie, une invasion locale ou une cachexie cancéreuse. Cliniquement, l'endroit de la tumeur joue un rôle sur les symptômes ressentis. Lorsque celle-ci est à gauche, le patient a tendance à vivre des changements dans les habitudes gastrointestinales et hématochézie, et lorsque celle-ci est à droite le patient a plutôt une anémie (42, 43). L'adénocarcinome conventionnel est caractérisé par une formation glandulaire, qui est la base du classement histologique des tumeurs. La formation glandulaire est montrée dans 50 à 95% des adénocarcinomes modérément différenciés et dans moins de 50% des adénocarcinomes mal différenciés. Un pourcentage de 70 % des adénocarcinomes colorectaux sont diagnostiqués comme modérément différenciés. Environ 10 et 20% respectivement sont des carcinomes différenciés (44).

##### 1.2.4.1 Séquence d'adénocarcinome

Le cancer colorectal (CCR) est entraîné par des mutations de la polyposse adénomateuse coli, *Kirsten rat sarcoma* (KRAS), *Tumor Protein 53* (TP53) et *Mothers against decapentaplegic homolog 4* (SMAD4) également connue sous le nom de séquence d'adénocarcinome (*Adenocarcinoma sequence* ou ACS). La présence de l'oncogène KRAS potentialise l'augmentation globale de la traduction qui entraîne la perte de l'expression de la polyposse adénomateuse coli. Les mutations du conducteur dérèglent des voies de signalisation cellulaires spécifiques, mais la façon dont les cellules intestinales saines se transforment en cellules oncogènes doit encore être élucidée. Smit et al. ont découvert que l'élimination de SMAD4 améliore l'efficacité globale de la traduction (45). Lorsque les cellules sont mutées quatre fois avec une perte supplémentaire de TP53, la capacité translationnelle globale, la prolifération et les taux de croissance augmentent considérablement. Cela montre que ce protéome joue un rôle important dans la division cellulaire.

Le gène p53 est le gène le plus fréquemment modifié dans les cancers humains (46). Le gène p53 muté joue un rôle important dans la séquence adénome-carcinome au cours du processus pathologique tumoral. La mutation p53 apparaît à 34% dans les tumeurs proximales du côlon et 45% dans les tumeurs colorectales distales (47, 48). Ces mutations sur le domaine de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) entraînent une perturbation de la liaison spécifique à l'ADN et une transactivation séquentielle (48, 49). Les comportements biologiques du CCR tels que la profondeur invasive, le site métastatique et le pronostic des patients peuvent s'expliquer en partie par des mutations p53. En effet, ces altérations sont associées à une invasion lymphatique dans le cancer du côlon proximal et montrent une corrélation significative avec l'invasion lymphatique et vasculaire dans le CCR distal (50). Lacopetta et al a démontré que les patients qui étaient des mutants p53 avaient un pronostic plus sombre que ceux avec un p53 de type sauvage et avaient un profil plus chimio-résistant (50). Lacopetta et al ont également découvert dans une étude internationale, que les patients atteints de p53 mutant dans l'exon 5 avaient un résultat pire pour le cancer du côlon proximal, et que la mutation inactivatrice de p53 se produisait fréquemment dans les tumeurs à un stade avancé et étaient négativement associées à la survie (51).

SMAD4 est un gène suppresseur de tumeur important situé dans le chromosome 18q21, une région avec des pertes génétiques fréquentes dans ces tumeurs. Ce gène médie la signalisation de la superfamille du facteur de croissance transformant bêta (TGF-Beta) (52). Une partie des patients avec un mauvais pronostic peut être expliquée par un déséquilibre allélique dans 18q. SMAD4 a un grand rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation, la migration et l'apoptose. Les cellules gastro-intestinales ayant des mutations sur le gène SMAD4 peuvent conduire au développement de tumeurs colorectales. Plus de 50% des patients atteints de polypose juvénile familiale présentent des mutations germinales de SMAD4, ce qui les prédispose à développer des polypes hamartomateux et un cancer gastro-intestinal. Environ 13% des cancers sporadiques présentent un SMAD4 (53). La perte de ce gène a été liée aux pires résultats et suggère une prédisposition à la chimiorésistance (54).

#### *1.2.4.1.1 Autres types de CCR*

Bien que l'adénocarcinome soit le type de cancer le plus courant, il existe d'autres CCR tels que les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), le lymphome non hodgkinien et hodgkinien, les carcinoïdes, le syndrome de Turcot, le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS), la polypose adénomateuse familiale (FAP) et la polypose juvénile de Coli. Ces types de CCR ne sont pas traités dans par les méthodes polypectomiques de ce mémoire.

#### 1.2.5 Modalités de prévention du CCR

##### *1.2.5.1 Dépistage direct par visualisation*

###### 1.2.5.1.1 Coloscopie

La coloscopie est un examen au cours duquel un colonoscope flexible est inséré dans le côlon et le rectum pour visualiser les anomalies potentielles, telles que les polypes et les cancers. Lorsque des polypes sont trouvés, ils sont coupés à l'aide du même instrument pendant la coloscopie. Les biopsies sont ensuite envoyées au laboratoire de pathologie pour être analysées (55). La sensibilité de la coloscopie conventionnelle (CC) pour détecter les adénomes de 6 mm ou plus varie entre 75% et 93% (56). Les patients doivent prendre une préparation intestinale pour vider le côlon afin que l'endoscopiste soit en mesure de voir clairement sans aucune obstruction des matières fécales solides. Pour ce faire, les médecins prescrivent un régime spécial la veille de l'examen qui exclut tout aliment solide. Ce régime comprend des liquides clairs tels que de l'eau, du thé et du café sans lait ni crème, du bouillon et des boissons gazeuses et exclut les liquides rouges pour éviter toute confusion avec le sang pendant la coloscopie. Trois jours avant la coloscopie, les patients sont priés de ne pas manger de pain, de pâtes, de lait ou de produits laitiers/substituts, de légumineuses, de noix, de céréales, de croustilles, de maïs soufflé, de noix de coco, de sauces et de confitures. Les patients ne doivent pas prendre d'anticoagulants et/ou d'antiplaquettaires et de médicaments contre le diabète. Les patients sont également priés d'éviter de prendre des suppléments de fer 7 jours avant la coloscopie. Les rares risques associés à la coloscopie comprennent une réaction indésirable au sédatif utilisé pendant l'examen, un saignement au site où une biopsie ou un polype a été enlevé et une perforation dans le côlon ou le rectum. Moins d'un patient sur 100 à 1 sur 200 aura des saignements, et moins de 1 sur 1000 à 1 sur 2000 aura une perforation intestinale (57).

### 1.2.5.1.2 Autres types de dépistage direct par visualisation

#### 1.2.5.1.2.1 Colonographie par tomodensitométrie

La colonographie par tomodensitométrie (*Computed tomographic colonography* ou CTC), également connue sous le nom de colonographie virtuelle, implique un balayage tomodensitographique hélicoïdal du côlon après préparation et distension du côlon. La sensibilité du CTC avec préparation intestinale pour détecter au moins 1 adénome mesurant 6 mm ou plus est respectivement de 39%, et de 55% pour les lésions de 10 mm qui sont significativement inférieures à la CC (56). Dans certaines études, il a été constaté que la précision du CTC varie considérablement d'un centre à l'autre (58). Dans une étude, il a été constaté que la CTC avait manqué 2 des 8 cancers qui ont tous été trouvés avec la CC (59).

#### 1.2.5.1.2.2 Endoscopie du côlon par capsule

Contrairement à la CC, l'endoscopie du côlon par capsule (*Capsule colon endoscopy* ou CCE) offre une visualisation directe des muqueuses sans sédation ni insufflation gazeuse. La CCE a été adoptée comme modalité principale pour l'imagerie non invasive. Habituellement, la CCE est recommandée chez les patients ayant eu une CC incomplète antérieure ou refusent de la subir. La CCE a été déterminée par l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) comme généralement faisable, sûre et précise pour une utilisation chez les patients avec une coloscopie incomplète. Bien qu'il y ait encore un manque de preuves, il peut également avoir un grand rôle dans la surveillance des maladies inflammatoires (60). De nos jours, la CCE a un rôle d'auxiliaire ou d'alternative au CC qui reste vague. Actuellement, la CCE est fournie par un seul modèle de capsule tel que le *PillCam*. La CCE de première génération (CCE-1), introduite en 2006, a une sensibilité et une spécificité pour les polypes mesurant respectivement 6 mm et  $\geq 6$  mm de 64% et 84%. Avec la CCE de deuxième génération (CCE-2), la sensibilité et la spécificité se sont améliorées à 83% et 86% respectivement, avec des polypes aussi petits que 6 mm détectés (61). Dans une méta-analyse de Spada et al le taux global d'achèvement des coloscopies avec la CCE-1 était de 86,7%, s'améliorant à 90,5% en utilisant la CCE-2 (62).

#### 1.2.5.1.2.3 Sigmoidoscopie flexible

La sigmoïdoscopie flexible est l'examen limité au côlon sigmoïde qui est la partie inférieure du gros intestin. Lors cet examen, le sigmoïdoscope mesurant environ 50 centimètres (2 pieds) est

partiellement inséré dans le rectum (63). Si des polypes sont trouvés, des biopsies peuvent être effectuées. Cet examen est recommandé en cas de saignement gastro-intestinal inférieur, des changements dans l'activité intestinale (tels que diarrhée, constipation, pus dans les selles, etc.), des douleurs dans l'abdomen, une perte de poids inexplicable (64).

#### **1.2.5.2 Dépistage à base de selles**

##### **1.2.5.2.1 Test guaiac de recherche du sang occulte fécal (gFOBT)**

Le test guaiac de recherche du sang occulte fécal (gFOBT) est un test qui vérifie la présence de sang occulte dans les échantillons de selles. Ce test détecte l'activité peroxydase de l'hème dans les selles qui peut également être trouvée dans certains aliments (65). Les patients doivent suivre un régime strict sans viandes rouges et certains fruits et légumes crus à forte teneur de peroxydase (e.g., le navet, le raitfort et le melon) pendant 3 jours avant le prélèvement d'échantillons de selles, afin d'éviter les résultats de tests faussement positifs (66). Pour plus de prudence, le test gFOBT peut être effectué 3 jours après l'arrivée de l'échantillon au laboratoire, afin de permettre la dégradation complète de tout restant de peroxydases végétales et d'assurer une déshydratation/séchage naturel adéquat de l'échantillon. De cette façon, cela permet d'éviter l'humidité pouvant produire des résultats faussement positifs. Il a été démontré que de fortes doses de vitamine C contenues dans certains médicaments interfèrent avec les tests gFOBT, ce qui peut entraîner des résultats négatifs (67). Comme les saignements gastro-intestinaux occultes sont intermittents, la sensibilité d'un gFOBT individuel est relativement faible. Plusieurs échantillons, tels que 3 échantillons de selles sur 3 jours consécutifs, améliorent la sensibilité de ce test. Plusieurs études ont démontré que le gFOBT positif a une utilité globale limitée dans les milieux hospitaliers en raison de l'échantillonnage multiple, de la restriction alimentaire et médicamenteuse du patient et du délai jusqu'à ce que les résultats du test soient disponibles (68-72). Néanmoins, les médecins utilisent toujours ce test pour exclure la présence de saignements gastro-intestinaux actifs, ce qui peut être utile lorsque la présence ou l'absence de saignement gastro-intestinal ne peut pas être diagnostiquée autrement (73).

##### **1.2.5.2.2 Test immunochimique fécal**

Le test immunochimique fécal (*fecal immunochemical test* ou FIT) est un test qui vérifie si les selles ont de petites quantités de sang causées par le CCR ou certains polypes précancéreux.

Contrairement au test gFOBT, le FIT est une mesure directe de l'hémoglobine humaine dans les selles qui est le biomarqueur réel d'intérêt (74). En général, le FIT est fréquemment utilisé dans les grands programmes de dépistage (76-78) et dans les essais cliniques (79-81). La sensibilité de ce test semble très variée selon plusieurs études de comparaison avec plusieurs autres dispositifs qualitatifs (82, 83).

#### 1.2.5.2.3 Test de l'ADN multiciblé dans les selles

Le test de l'ADN multiciblé dans les selles (*multitarget DNA stool test* ou MT-sDNA) est un test approuvé par la FDA pour le dépistage du cancer colorectal à risque moyen (CCR). Il a une très grande sensibilité au CCR à un stade précoce. Selon l'*U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), le MT-sDNA est un test de dépistage alternatif qui peut être utile dans certaines circonstances cliniques (63). Comparé à d'autres options, le test MT-sDNA a une efficacité clinique similaire dans les décès par année de vie gagnés et les décès par CCR évités (84). Cette technique utilise un échantillon aléatoire de selles, prélevé par les patients à la maison, sans nécessiter de préparation, ni de changement de médicaments ou de régime alimentaire. Avec ce test, 10 biomarqueurs associés au CCR et aux lésions précancéreuses, y compris l'ADN humain altéré et l'hémoglobine, sont identifiés.

#### 1.2.5.3 Lignes directrices sur le dépistage

Selon l'USPSTF, des recommandations sont formulées pour les adultes à risque âgés de 50 à 75 ans (63). Pour les patients âgés de plus de 75 à 85 ans, la décision de dépistage doit être à la discrétion du médecin en fonction de la famille, des antécédents médicaux et antérieurs du patient. Le dépistage n'est considérable que dans les deux conditions suivantes : les patients doivent être en assez bonne santé pour subir un traitement colorectal s'ils sont détectés, et s'ils n'ont pas de comorbidités qui pourraient limiter considérablement leur espérance de vie.

Les lignes directrices de l'*American Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), basées sur le *U.S. Multi-Task Force on Colorectal Cancer* (US-MTF), recommande que les adultes âgés de 50 ans et plus à risque moyen de CCR devraient subir une coloscopie tous les 10 ans ou un FIT comme options de premier niveau pour le dépistage. La raison de cette forte recommandation, basée sur des preuves de haute qualité, est qu'à partir de l'âge de 50 ans et plus, le risque de développer

un CCR augmente à plus de 90% de nouveaux cas (85). Pour les patients qui refusent la coloscopie et la FIT, il est fortement recommandé de recourir au CTC tous les 5 ans, au FIT test tous les 3 ans ou à la sigmoïdoscopie tous les 5 à 10 ans. Pour les patients qui refusent la coloscopie, le FIT, le MT-sDNA, le CTC et la sigmoïdoscopie flexible, il est suggéré qu'ils subissent une coloscopie par capsule, si disponible. Les patients qui ont des antécédents familiaux de CCR ou de polypes, des antécédents familiaux connus de syndromes héréditaires du CCR, des antécédents personnels de CCR ou des antécédents personnels de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (ex. : colite ulcéreuse et maladie de Crohn) devraient commencer le dépistage plus tôt que l'âge recommandé et plus souvent. Pour les patients atteints du syndrome de Lynch avec un parent au premier degré affecté, le dépistage doit être effectué à partir de l'âge de 20 à 25 ans tous les 1 à 2 ans, ou de 2 à 5 ans avant le plus jeune âge de diagnostic de CCR dans la famille s'il est diagnostiqué avant l'âge de 25 ans (86). Les patients atteints de ce syndrome doivent subir une coloscopie tous les 3 à 5 ans à partir de 10 ans avant l'âge du diagnostic du plus jeune parent affecté. Pour ceux qui ont un seul parent au premier degré atteint d'un CCR sans néoplasie significative à l'âge de 60 ans, les endoscopistes peuvent suggérer d'élargir l'intervalle entre les coloscopies. Pour les patients dont un seul parent au premier degré atteints de CCR ou d'un adénome avancé et diagnostiqué à l'âge de 60 ans et plus, le dépistage doit commencer à l'âge de 40 ans, et les tests et les intervalles sont conformes aux recommandations de dépistage à risque moyen.

Le Groupe de travail canadien sur les soins de santé préventifs recommande que les adultes âgés de 60 à 74 ans, sans risque de cancer colorectal, soient dépistés pour le CCR avec un test immunochimique de recherche de sang occulte fécal (RSOSi) tous les deux ans ou une sigmoïdoscopie flexible tous les 10 ans (87). Cette recommandation est sur la base de preuves de qualité modérée. Pour les patients âgés de 50 à 59 ans, les recommandations sont les mêmes, bien qu'elles soient plus faibles et que les preuves soient de qualité modérée. La même ligne directrice suggère de ne pas dépister le cancer colorectal chez les patients âgés de 75 ans et plus, sur la base de recommandations faibles et de preuves de faible qualité. De plus, la coloscopie en elle-même ne devrait pas être considérée comme un test de dépistage primaire du CCR, en raison de recommandations faibles et de données probantes de faible qualité. Ces recommandations s'appliquent aux adultes âgés de 50 ans et plus qui ne présentent pas un risque élevé de CCR,

mais ne s'appliquent pas aux personnes atteintes d'un cancer colorectal antérieur, d'antécédents de CCR ou de polypes, de maladie inflammatoire de l'intestin, de signes ou de symptômes de CCR, d'antécédents de cancer chez un ou plusieurs parents au premier degré, ou d'adultes atteints de syndromes héréditaires prédisposant au CCR (ex. : FAP, Syndrome de Lynch).

L'ESGE ne recommande qu'une seule méthode de dépistage du CCR c'est-à-dire le test de sang occulte fécal à base de gaïac (gFOBT), seul à avoir été testé dans des essais contrôlés randomisés (ECR) (88-92). En effet, quatre études ECRs ont prouvé que le test du gaïac a une réduction globale de 24% de la mortalité par CCR chez les personnes soumises à un dépistage (93). Pour le FIT, cette méthode a une sensibilité 2 à 3 fois plus élevée pour la détection de la néoplasie avancée que le test gFOBT, un effet plus important du dépistage basé sur le FIT est attendu (94). Pour le dépistage par sigmoïdoscopie primaire, deux ECRs soutiennent son efficacité avec une réduction globale de 21% et 28 % de l'incidence et de la mortalité du CCR, respectivement, pour les personnes présentant un dépistage. Selon l'ESGE, les adultes à risque moyen âgés de 50 à 75 ans devraient subir un FIT, une coloscopie ou une sigmoïdoscopie qui sont également acceptables pour ces patients (95).

#### 1.2.6 Facteurs de risque de cancer colorectal d'intervalle

Comme mentionné précédemment, les coloscopies sont des examens cruciaux pour détecter et réséquer toute lésion précancéreuse afin de réduire l'incidence du CCR. Cependant, la non-détection et la résection incomplète des lésions colorectales est l'un des principaux facteurs de risque de développement du CCR d'intervalle chez les patients 6 à 60 mois après la coloscopie. En effet, la majorité des CCR d'intervalle (I-CCR) proviennent de lésions préexistantes oubliées (70% à 80%) ou incomplètement réséquées de lésions adénomateuses ou dentelées (10-27%) (96). Les facteurs de risque impliqués dans l'I-CCR sont liés à la technique, aux polypes et à la biologie, entre autres (97).

##### 1.2.6.1 Facteurs de risque techniques de l'I-CCR

Des facteurs de risque techniques, tels que la méthode de polypectomie utilisée pour réséquer les lésions en fonction de leur taille, sont également associés au I-CCR. Pour les lésions non-pédonculées de moins de 10 mm, il a été démontré que la résection mucosale endoscopique



(Endoscopic mucosal resection ou EMR) avait un taux d'achèvement de résection plus élevé que le CSP (98). Bien que, si l'injection sous-muqueuse est appliquée avant le CSP, le taux de résection incomplète (Incomplete resection rate ou IRR) peut être réduit, ce qui est mieux que l'EMR selon la littérature actuelle (98). Pour les grandes lésions non-pédonculées, bien que l'EMR est la méthode recommandée pour les éradiquer, de nombreuses études ont montré que la résection *piecemeal* (4,8%-31,4%) entraîne un taux de récurrence locale plus élevé par rapport à la technique de résection EMR en bloc (0%-17,9%) (99). De plus, plusieurs études ont montré qu'environ 19% à 26% de l'I-CCR se développe à partir du même site anatomique où les lésions précédentes ont été résectionnées ou incomplètement résectionnées (8, 100-102). Ces preuves montrent que lorsque les lésions sont incomplètement résectionnées, elles peuvent entraîner des récurrences de polypes à des sites de polypectomie antérieurs qui peuvent évoluer vers le I-CCR(98).

#### *1.2.6.2 Facteurs de risque de l'I-CCR liés aux polypes*

La morphologie plate des lésions colorectales est liée à une résection incomplète. De nombreuses études ont montré que les lésions sessiles festonnées (*Sessile serrated lesions* ou SSL) sont des précurseurs du CCR car elles progressent rapidement, échappent à la détection et sont difficiles à résectionner (103). Environ 8% à 12% des lésions rencontrées à la coloscopie sont des SSL (104). Les SSL sans dysplasie ont des caractéristiques plates et indistinctives qui rendent leur identification et leur détection plus difficiles. Pour les SSL avec dysplasie, la résection à chaud se traduit par un IRR de 31% comparativement à 7,2% pour les adénomes conventionnels(96). Lorsque la taille des polypes a augmenté pour toutes les histopathologies, l'IRR a également augmenté de manière significative, mais même pour SSLs (96). L'augmentation de la taille des polypes des SSL (10-20 mm) augmente l'IRR à 48% après HSP (96). Dans une autre étude, lorsque les lésions festonnées étaient larges, l'IRR augmentait et de ce fait 17,6% des patients avait des adénomes résiduels lors de la coloscopie de surveillance (105). Un autre facteur de risque est l'emplacement anatomique du polype dans le côlon. Beaucoup d'I-CCR sont dans le côlon proximal, ont un phénotype méthylateur d'îlot CpG élevé (CIMP-H) et sont positifs à l'instabilité des microsatellites (MSI) (103, 106).

### 1.2.7 Complications associées à la coloscopie

Bien que la coloscopie soit une méthode courante pour le diagnostic et le traitement d'un large éventail de conditions et de symptômes et pour le dépistage et la surveillance du CCR, jusqu'à un tiers des patients signalent au moins un événement indésirable mineur. Selon une revue systématique de 12 études, le taux global d'événements graves regroupés était de 2,8 pour 1000 procédures (107). Les complications cardiopulmonaires associées à la sédation sont examinées dans les lignes directrices de l'ASGE de 2008 pour la sédation et l'anesthésie en endoscopie gastro-intestinale. Les complications cardiopulmonaires intraprocédurales ont été associées avec une signification clinique peu claire à des fluctuations mineures de la saturation en oxygène ou de la fréquence cardiaque à des complications importantes telles que l'arrêt respiratoire, les arythmies cardiaques, l'infarctus du myocarde et le choc (108). Le risque d'événements cardiopulmonaires associés à la coloscopie augmente avec l'âge avancé, les scores plus élevés de l'American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System (109, 110) et la présence de comorbidités (111). Pour éviter ces événements indésirables, une évaluation appropriée du risque d'anesthésie avant la coloscopie en s'assurant que les patients à haut risque sont cogérés avec d'autres spécialistes est nécessaire. La surveillance avant, pendant et après la coloscopie peut également réduire le risque de complications. Le traitement antithrombotique doit être soigneusement observé avant une coloscopie en raison du risque de saignement.

Perforation du côlon après des procédures thérapeutiques, telles que la polypectomie, ou des forces mécaniques contre la paroi intestinale, le barotraumatisme. En cas de perforation, les patients ressentent des douleurs abdominales persistantes et une distension abdominale pouvant entraîner une péritonite ultérieure. Les radiographies de la poitrine montrent de l'air libre. Le taux de perforation déclaré varie entre moins de 0,1% et 0,3 %. Les interventions chirurgicales doivent être effectuées dans tous les cas de perforation.

Un autre facteur de risque de saignement et de perforation est le faible volume d'exams de coloscopie effectués par l'endoscopiste. L'injection sous-muqueuse sous les gros polypes avant la résection pour augmenter la séparation des couches muqueuses peut potentiellement réduire les risques de perforation de la polypectomie (112). Si des taux apparaissent dans 1 cas sur 500

pour toutes les coloscopies ou 1 sur 1000 pour les coloscopies de dépistage, un examen de ces cas doit être effectué afin de mettre en évidence toute faute professionnelle.

L'hémorragie est également très fréquente pendant ou après le diagnostic de coloscopies. Elle peut survenir immédiatement ou peut être retardée de plusieurs semaines après la polypectomie (113). Ce taux de complications varie entre 0,1 % et 0,6% (114). Facteurs de saignement post-polypectomie tels que la taille du polype (115), nombre de polypes enlevés (116), traitement récent à la warfarine (117), et histologie des polypes (118). L'utilisation de mini-collets pour les résections sans électrocautérisation au lieu d'une biopsie à chaud pour l'élimination des polypes minuscules peut réduire les saignements (119).

Le syndrome d'électrocoagulation post-polypectomie résultant de l'électrocoagulation de la paroi intestinale est caractérisé par une brûlure transmurale et une péritonite localisée. Habituellement, il n'y a aucune preuve de perforation sur les études radiographiques. L'incidence varie entre 3 pour 100 000 (0,003 %) et 1 sur 1000 (0,1 %). Les symptômes sont la fièvre, les douleurs abdominales localisées, les signes péritonéaux et la leucocytose, qui se présentent 1 à 5 jours après la coloscopie. La prise en charge comprend l'hydratation intraveineuse, les antibiotiques parentéraux à large spectre et, jusqu'à ce que les symptômes disparaissent, rien ne doit être administré par voie orale (120).

La mort est un rare facteur de risque grave qui peut survenir avec ou sans polypectomie. Selon une revue de 2021, toutes les études ont rapporté une mortalité dans les 30 jours suivant la coloscopie. Environ 128 décès ont été signalés dans 371 099 coloscopies pour un taux de 0,03%.

Les infections dues à une bactériémie transitoire avec ou sans polypectomie peuvent survenir dans 4% des procédures qui varient généralement entre 0% et 25%(121). Aucun lien de causalité clair n'a été établi avec la procédure endoscopique et aucun bénéfice prouvé pour la prophylaxie antibiotique (122).

L'une des complications les plus rares est l'explosion de gaz gastro-intestinal qui entraîne principalement une perforation du côlon et, dans certains cas, la mort. Ces incidents proviennent de la présence de niveaux d'hydrogène combustible ou de méthane dans la lumière du côlon, d'oxygène est présent et d'énergie électrochirurgicale est utilisée (comme l'électrocautérisation

ou la coagulation du plasma à l'argon). Les tactiques de prévention comprennent l'évitement des préparations glucidiques non absorbables ou incomplètement absorbables (comme le manitol, le lactulose ou le sorbitol) et l'évitement du dioxyde de carbone lors de ces examens(123-125). D'autres facteurs de risque sont une mauvaise préparation colique, soit en raison d'une préparation de sigmoïdoscopie comme les lavements, soit parce que le résultat d'une préparation de purge coloscopique était inadéquat(126).

Les sequelae mineures les plus courantes sont les ballonnements (25%) (127), douleurs abdominales et/ou inconfort allant de 5 % à 11 % (128). Éviter et réduire l'endoscope looping et minimiser l'insufflation de l'air pourrait potentiellement aider à réduire ces symptômes. En outre, il a été prouvé que le dioxyde de carbone réduit considérablement la douleur post-coloscopie par rapport à l'insufflation d'air standard (129).

### 1.3 Techniques de polypectomie selon la classification, la taille et l'invasion des polypes

#### 1.3.1 Résection de polypes plus petits ou égaux à 20 mm

##### *1.3.1.1 Polypectomie pour les polypes diminutifs*

Selon les directives de l'ESGE, la polypectomie à collet froid (CSP) est la technique préférée pour l'élimination des polypes minuscules (taille inférieure ou égale à 5 mm). Dans un ECR incluant 117 polypes diminutifs, il a été démontré que le taux de résection complète pour CSP était significativement plus élevé que celui des anciennes pinces à biopsie froides (Cold biopsy forceps ou CBF) et que le temps de procédure était plus court avec CSP. Dans un autre ECR avec 145 polypes de taille inférieure à 7 mm, le taux de résection complet pour les polypes adénomateux était significativement plus élevé avec le CSP qu'avec le CBF. En outre, il a été observé que le CSP avait moins d'événements indésirables et l'absence de certains événements indésirables tels que l'électrocautérisation, survenant suite à la polypectomie à collet chaud (HSP). Dans le cas de polypes d'une taille comprise entre 1 et 3 mm, cette directive ne recommande le CBF que si le CSP est impossible ou difficile. Il n'est pas conseillé d'utiliser la pince à biopsie chaude (HBF) en raison des taux élevés de résection incomplète (IRR), d'une biopsie tissulaire inadéquate pour l'examen histopathologique et des risques inacceptablement élevés d'événements indésirables

tels que des lésions thermiques et des saignements retardés qui sont normalement associés à l'énergie thermique(14).

#### *1.3.1.2 Polypectomie des petits polypes (6-9 mm)*

Pour les polypes sessiles mesurant entre 6 et 9 mm, une polypectomie avec collet est recommandée. Les pinces à biopsie pour la résection de ces lésions ne sont pas conseillées en raison des taux élevés de résection incomplète. Pour les polypes mesurant de 5 à 7 mm, les IRRs sont significativement plus faibles qu'avec le CSP qu'avec le CBF(130). Un résultat similaire a été trouvé avec une polypectomie à collet chaud (HSP) pour les polypes mesurant 5 à 9 mm(96). La technique CSP a le profil d'innocuité le plus élevé, bien que les preuves comparant l'efficacité avec HSP fassent défaut. Un ECR comparant HSP vs CSP pour les polypes de 10 mm chez les patients recevant un traitement anticoagulant, ceux qui ont reçu un traitement HSP ont été observés pour avoir des taux plus élevés de saignements intraprocéduraux (IPB) et post-procéduraux nécessitant une hémostase, par rapport à ceux qui ont reçu un traitement CSP. Les résultats de la résection étaient équivalents pour chaque technique (131). Pour les polypes mesurant entre 3 et 8 mm, un autre ECR a révélé que les IPB étaient plus élevés pour le CSP que pour le HSP, bien qu'ils aient été résolus spontanément dans tous les cas, ce qui donne à cette découverte peu de signification clinique (132). Dans un autre ECR étudiant des polypes mesurant plus ou moins de 8 mm, les cas de saignement n'ont pas nécessité d'hémostase dans les groupes de traitement, CSP ou HSP (133). Les avantages de la technique CSP sont qu'il y a moins de saignements retardés, une fréquence plus faible du syndrome post-polypectomie et un temps de procédure plus court, par rapport au HSP.

#### *1.3.1.3 Polypectomie des polypes moyens (10-19 mm): Polypectomie à collet chaud*

Il est conseillé de recourir à la technique HSP (avec ou sans injection sous-muqueuse) pour l'élimination des polypes sessiles de 10 à 19 mm. L'injection sous-muqueuse doit être envisagée en raison de la lésion thermique causée par le HSP. Bien que le HSP soit principalement choisi pour l'élimination des polypes de 10 à 19 mm, les données comparant le HSP et d'autres techniques font encore très défaut. La résection en bloc avec CSP est généralement impossible et l'utilisation de pinces à biopsie est inefficace pour obtenir une résection complète et augmente la durée de la résection. En contrepartie, la résection en bloc est possible avec le HSP, en

particulier si l'injection sous-muqueuse est appliquée avant la procédure. Dans l'étude CARE, il a été démontré que le traitement HSP entraînait des taux de résection incomplets plus élevés pour les polypes de 10 à 20 mm par rapport aux polypes plus petits(96). Dans certaines situations, les résections *piecemeal* (en fragments) par collet à froid peuvent réduire le risque de blessures musculaires profondes, mais d'autres études doivent être mises en place. Dans plusieurs études, les polypes mesurant  $\geq 10$  mm enlevés avec CSP se sont avérés ne pas avoir de saignement retardé, de syndrome post-polypectomie ou de perforation (134). Le CSP de type *piecemeal* est sûr et efficace, bien que des investigations plus prospectives, telles que notre étude, doivent être effectuées afin de confirmer la pertinence clinique de cette technique et son efficacité pour la complétion de la résection pour les polypes sessiles de taille comprise entre 10 et 19 mm.

### 1.3.2 Techniques de résection pour les polypes de taille égale ou supérieure à 20 mm

#### 1.3.2.1 Polypectomie pour les polypes pédonculés

La méthode de résection HSP est recommandée pour les polypes colorectaux pédonculés. Cette technique permet de prétraiter la lésion avec des tiges plus grosses ou égales à 10 mm ou des têtes supérieures à 20 mm avec une injection diluée d'épinéphrine et/ou avec une hémostase mécanique avec des clips prophylactiques (ex. : *Endoloop*). Le principal effet indésirable après HSP est un saignement post-polypectomie en raison de la présence d'un gros vaisseau sanguin dans les pédoncules qui sont rompus pendant la procédure.

#### 1.3.2.2 Résection mucosale endoscopique (EMR) pour polype mesurant jusqu'à 10 mm

Pour les lésions sessiles festonnées (SSL) et les lésions complexes mesurant  $\geq 20$  mm (classification de Paris 0-IIa, 0-Is, 0-Isp), ou les lésions situées dans des sites difficiles tels que la valve iléo-caecale, l'orifice appendiculaire et la jonction anorectale ou situées derrière des plis haustraux doivent être référées pour un EMR afin d'assurer l'éradication complète de l'adénome. Des études récentes ont montré d'excellents taux de réussite technique supérieurs à 90% pour les grands polypes et SSL (135-137). Selon d'autres recherches, l'utilisation de la technique EMR, avec une injection sous-muqueuse préalable, convient à l'éradication de la plupart des polypes colorectaux bénins. Dans une étude, cette méthode était associée à un taux de récurrence d'adénome modérée de 16%, avec un taux de réussite élevé de 93% (137). Comparé aux techniques chirurgicales ou à d'autres techniques endoscopiques complexes, l'EMR est une

méthode sûre, efficace et rentable pour éradiquer les grands polypes et les SSLs. Le traitement endoscopique peut être considéré comme curatif, lorsque l'on soupçonne une invasion du carcinome superficiel. La résection En bloc EMR (en un seul morceau) est généralement limitée à des lésions de 20 mm. Si les lésions sont plus grandes, une intervention chirurgicale serait nécessaire pour la réalisation de la résection en bloc (138).

#### *1.3.2.3 Dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD) pour les polypes mesurant $\geq 20$ mm*

Jusqu'à présent, aucune donnée clinique ne montre que l'ESD est une meilleure option de traitement que la chirurgie pour les polypes à haut risque de carcinome invasif sous-muqueux. Lorsque les polypes présentent une forte suspicion d'invasion sous-muqueuse limitée basée sur une morphologie déprimée ou un motif de surface irrégulier, l'ESGE recommande la technique ESD (138).

#### *1.3.2.4 Traitement chirurgical colorectal*

Actuellement, la chirurgie est l'étalon d'or pour les polypes soupçonnés d'avoir une invasion sous-muqueuse profonde classée comme invasion « T1-SM » et avec une morphologie de polype comprenant une ulcération, une excavation et une dépression profondément délimitée (**Tableau 6**). Jusqu'à présent, aucune donnée clinique ne nous permet de penser que l'ESD pourrait être supérieure à la chirurgie dans les résultats. Le principal avantage de cette procédure invasive est qu'elle enlève les ganglions lymphatiques dans la plupart des cas. Dans le rectum, l'ESD évite les complexités et les difficultés telles que le risque d'amputation abdomino-périnéale, qui peut résulter d'une intervention chirurgicale (138).

**Tableau 6. – American Joint Commission on Cancer (AJCC) Classification and Duke’s Classification**  
(adapté de la 8e édition de l’AJCC) (139)

<b>Stages</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Duke’s Classification Stages</b>
<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0	
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
<b>Stage II</b>	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
<b>Stage III</b>	T1, T2	N1 ou N2	M0	C1
	T3, T4	N1 ou N2	M0	C2
<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1	D

#### 1.4 L’injection sous-muqueuse dans diverses interventions de polypectomie

##### 1.4.1 L’utilisation de l’injection sous-muqueuse dans l’intervention de polypectomie

L’utilisation de l’injection sous-muqueuse est cruciale pour la plupart des techniques d’EMR et d’ESD, bien que dans la polypectomie à collet, elle est principalement utilisée pour les grands polypes sessiles (non-pédonculés) et les polypes pédonculés comme alternative aux méthodes mécaniques (140). L’objectif principal de cet adjuvant de polypectomie est de séparer la couche muqueuse de la muscularis propria en remplissant la couche sous-muqueuse de liquide afin de diminuer le risque d’événements indésirables. Si l’électrocautérisation est appliquée, comme avec les techniques HSP ou EMR pour éliminer les lésions, l’injection crée un coussin de sécurité qui réduit les dommages thermiques et le risque de perforation en séparant la muqueuse et les vaisseaux sanguins sous-muqueux. Si l’injection contient de l’épinéphrine, elle peut éviter l’hémorragie en vasoconstricte ces vaisseaux sanguins. Cette aide technique facilite les résections en bloc (141, 142). En présence d’un colorant tel que le bleu de méthylène ou le colorant bleu alimentaire de qualité aide à différencier les marges du reste de la muqueuse.



Actuellement, il n'y a pas de consensus clair sur quelle injection sous-muqueuse est la meilleure. L'injection sous-muqueuse idéale doit être visqueuse et rester dans l'espace sous-muqueux pendant une longue durée pour permettre à l'endoscopiste de réséquer chaque lésion sans réinjecter continuellement. L'injection doit être peu coûteuse, disponible, améliorer les résultats, réduire les événements indésirables et ne pas endommager les échantillons de biopsie pour l'analyse pathologique (143, 144).

#### *1.4.1.1 Injections sous-muqueuses synthétiques : injection de gel ORISE et Eleview*

De multiples solutions synthétiques, telles que le gel ORISE (Boston Scientific), ont été conçues ces dernières années pour faciliter mécaniquement les résections endoscopiques colorectales. Ce produit est commercialisé en seringues de 10 ml préremplies et préteintes équipées d'un système d'administration à l'aide d'un cathéter à aiguilles *interject 23ga*. Il est composé d'eau, de colorant bleu alimentaire de qualité pour le contraste, d'agents visqueux et de matériaux biocompatibles. Le gel ORISE est comme Eleview bien qu'il ne comprenne pas d'émulsifiant et de colorant bleu de méthylène pour le contraste.

*Eleview* (Pendopharm) est également une solution synthétique qui comprend de l'eau, du chlorure de sodium, du poloxamère 188 (agent de charge et de structuration), du polyoxyl-15-hydroxystéarate (émulsifiant), des triglycérides à chaîne moyenne (composant huileux). Selon Repici et al, cette injection offre une meilleure élévation avec des volumes d'injection plus faibles nécessaires (16 ml vs 31 ml,  $P < 0,001$ ) dans une durée de procédure plus courte par rapport à NS (145). *Eleview* a également été observé pour réduire le nombre de pièces nécessaires pour éradiquer les lésions de la muqueuse gastro-intestinale. Le gel ORISE a des résultats similaires bien qu'il n'y ait pas assez de données cliniques concernant son effet lorsqu'il est combiné avec la technique CSP pour la résection de polypes colorectaux non-pédonculés de 4 à 20 mm. Actuellement, il n'y a pas d'effets indésirables connus liés à ce gel d'injection.

Seules quelques études ont examiné l'efficacité des injections sous-muqueuses avant la polypectomie. Malheureusement, leurs résultats présentent plusieurs faiblesses. Deux petits ECRs, ont évalué le taux de résection incomplet mais avec une solution saline (NS) contenant du carmin indigo et de l'épinéphrine. La solution saline a une durée de surélévation inférieure avant

la résection par rapport à l'injection sous-muqueuse commerciale (146, 147). En outre, la plupart des études CSP ont évalué l'IRR post-polypectomique principalement pour les lésions diminutives et petites (<10 mm) qui étaient un mélange de polypes non-pédunculés et pédunculés (148-153). Dans l'une de ces études, près de 70 % des biopsies de marge prélevées étaient inadéquates pour l'évaluation pour des raisons techniques qui réduisent la précision de leurs résultats (148). Compte tenu du manque de preuves entourant cette technique combinée, nous avons examiné l'impact de l'utilisation systématique de l'injection sous-muqueuse ORISE avant la CSP sur l'IRR des lésions non-pédunculées de 4 à 20 mm avec une évaluation rigoureuse et systématique de la marge post-polypectomie pour confirmer l'exhaustivité de la résection.

#### *1.4.1.2 Autres injections sous-muqueuses moins courantes*

##### **1.4.1.2.1 L'eau saline normale (NS)**

L'eau saline normale (NS) est l'une des premières injections sous-muqueuses à être utilisée en conjonction avec la polypectomie. NS a un faible coût et aucune toxicité, ce qui en fait une option très disponible, mais l'élévation sous-muqueuse est assez faible en raison de son absorption rapide dans les tissus environnant. Cette limitation est importante pour les lésions plus grandes que 20 mm qui nécessitent d'être très élevées pendant une période plus longue. Il existe peu d'ECR qui comparent le NS avec 50% de dextrose (D50), à l'hydroxyéthylamidon (HES), à la gélatine succinylée (SG) et au fibrinogène qui n'ont montré aucune supériorité par rapport au NS. Aucune de ces injections ne s'est avérée plus efficace pour réduire les saignements post-polypectomiques (154).

##### **1.4.1.2.2 Glycérol**

Le glycérol composé de 10% de glycérine et de 5% de fructose est une solution hypertonique de NS qui fournit une élévation de coussin durable (155). L'élévation en forme de dôme produite par le glycérol a été comparée à la NS à 3, 5 et 7 minutes dans une étude. Avec NS, le coussin a été significativement réduit après 3 minutes par rapport au glycérol qui a maintenu la même hauteur pendant toute la durée de 7 minutes. Une étude rétrospective a comparé les taux de résection en bloc et les complications pour l'EMR des polypes sessiles colorectaux comme les tumeurs à propagation latérale (LST) en utilisant du glycérol ou du NS. Les taux de réussite avec la résection en bloc étaient plus élevés après les injections de glycérol sous-muqueuse par rapport à la NS

pour les lésions de 10 à 19 mm. Il n'y avait pas de différence significative pour les lésions plus importantes, ainsi que pour les complications telles que les perforations et les saignements retardés. Cette solution n'impacte pas l'intégrité de l'échantillon de biopsie ce qui permet une meilleure analyse histopathologique (156).

#### 1.4.1.2.3 Eau de dextrose (DW)

L'eau de dextrose, également une solution hypertonique, est un produit peu coûteux et facilement disponible qui produit une élévation sous-muqueuse plus longue que le NS. Cette injection peut endommager les tissus de biopsie, ce qui est le principal inconvénient pour l'analyse histopathologique. Si les solutions sont concentrées à un niveau supérieur ou égal à 20%, une ulcération et des lésions tissulaires peuvent être observées après l'EMR. Par conséquent, DW concentré à un niveau inférieur à 15% est recommandé pour éviter ces événements indésirables(144).

#### 1.4.1.2.4 Acide hyaluronique (HA)

L'acide hyaluronique (HA) est un type de glycosaminoglycane présent dans le tissu conjonctif qui a une viscosité élevée et une plus grande rétention d'eau. Les avantages du HA sont qu'il n'y a pas de toxicité ou de réaction antigénique connue chez l'homme et qu'il offre la plus longue élévation de coussin, des taux de résection en bloc plus élevés et des taux de complications de perforation plus faibles pour la technique de l'ESD colorectale (157-160). Les inconvénients sont que le HA est coûteux, indisponible et qu'il est un stimulateur de croissance tumorale et CD44 dans l'expression des cellules cancéreuses aux sites de plaie dans les modèles murins (161). Le HA est recommandé pour les ESDs, mais n'est pas recommandé pour les résections *piecemeal* en raison du risque de croissance des cellules tumorales, ce qui augmente le risque de récurrence.

#### 1.4.1.2.5 Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), principalement utilisée en ophtalmologie, est un dérivé de la cellulose et possède des propriétés viscoélastiques. HPMC est également une élévation de longue durée, mais avec une réaction tissulaire minimale (162, 163) . Comparé au HA, le HPMC est moins coûteux mais peut potentiellement créer une réaction antigène-anticorps (164).

#### 1.4.1.2.6 Mélange de fibrinogène (FM)

La solution de mélange de fibrinogène (FM) a un coût modéré et crée une élévation sous-muqueuse élevée et durable grâce à sa viscosité élevée. D'autres avantages sont qu'il permet d'avoir un champ clair pendant et après la résection endoscopique en fournissant un effet hémostatique microvasculaire(165). La contamination par certains virus et le risque de transmission associé sont une possibilité puisque le fibrinogène est le résultat des protéines de coagulation du sérum humain.

#### 1.4.1.2.7 Gélatine succinylée (SG)

La gélatine succinylée (SG) est une solution peu coûteuse, sûre et colloïdale qui crée une pression oncotique comme l'albumine. Dans l'ECR à double insu de Moss et al, la SG a été comparée à la NS au cours de l'EMR de polypes du côlon sessile plus grands ou égaux à 20 mm. Avec SG, moins d'injections par lésion, un volume d'injection plus faible et une durée de procédure plus courte étaient nécessaires(147).

#### 1.4.1.2.8 Hydroxyéthylamidon (HES)

L'hydroxyéthylamidon (HES) est modérément peu coûteux, sûr disponible et est couramment utilisé pour traiter l'hypovolémie. D'après Mehta et al, par rapport à NS, la solution HES offrait un coussin sous-muqueux significativement plus prolongé et un temps de procédure total plus court pour l'EMR (166). Les principaux inconvénients liés au HES sont qu'il est lié à une lésion rénale aiguë, à une mortalité accrue et à un besoin de dialyse. Par conséquent, les volumes les plus faibles pour l'injection sous-muqueuse sont considérés comme plus sûrs.

### 1.5 Traitements d'ablation post-polypectomique

#### 1.5.1 Traitements d'ablation connus

Les thérapies ablatives pour les polypes et les tumeurs malignes du côlon et du rectum ont considérablement progressé au cours des dernières décennies. De nos jours, ces méthodes sont considérées comme moins invasives que la chirurgie. Elles peuvent être utilisées pour les lésions bénignes colorectales, pour traiter les marges post-polypectomiques, autant que les tumeurs malignes telles que le cancer. Dans plusieurs études, il a été rapporté que des techniques d'ablation ont été utilisées pour remédier à des symptômes tels que l'obstruction, les

saignements, le ténesme, la douleur, la diarrhée, pour n'en nommer que quelques uns (167). Les deux types d'ablatifs les plus utilisés sont la coagulation du plasma à l'argon (APC) et la coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC).

### 1.5.2 L'utilisation de la coagulation du plasma à l'argon (APC)

La coagulation du plasma à l'argon (APC) a d'abord été utilisée pour traiter l'épithélium néoplasique résiduel de Barrett après une résection endoscopique. Dans le passé, la résection chirurgicale était considérée comme l'étalon-or, mais cette éradication invasive comporte un risque de morbidité et de mortalité (168-171). L'APC a récemment été introduit comme alternative ablatif pour traiter les marges colorectales post-polypectomie. Cette technique utilise l'ionisation du gaz d'argon par électrocautérisation pour ablater la région, sans contact direct avec les tissus. Comparé aux techniques au laser, il ne pénètre pas autant que ce qui est préféré pour les polypes colorectaux au-dessus de la réflexion péritonéale. Il existe 3 types de modes APC : APC forcé qui donne une sortie d'énergie continue, APC pulsé qui permet la personnalisation de la sortie d'énergie, des impulsions et des intervalles de pause tout en maintenant une tension constante, et l' APC précis qui fournit une énergie continue grâce à une intensité de plasma accrue.

Jusqu'à présent, l'APC s'est avérée efficace pour éradiquer les polypes bénins, prémalins et malins. Selon Zlatanic et al, les patients atteints de gros polypes plats de  $\geq 20$  mm qui ont subi une polypectomie *piecemeal* avec un traitement APC (40W, débit de 0,8 L/min) avaient un taux de récurrence similaire à la coloscopie de surveillance de 6 mois (46% vs 50%), par rapport aux patients qui n'ont pas reçu le traitement APC. Les taux d'événements indésirables, tels que la perforation et les saignements, étaient encore plus élevés dans le groupe de traitement non-APC(172). Brookers et al ont fait un ECR étudiant l'effet du traitement par APC après des résections incomplètes de polypes plats mesurant  $\geq 15$  mm. Ils ont découvert une diminution du taux de récurrence dans le groupe APC (10% APC vs 63% pas d'APC,  $P = 0,02$ )(173). Neneman et al ont étudié l'effet de l'APC post-polypectomie de 26 adénomes tubulaires, 17 polypes hyperplasiques, 8 adénomes tubulovilleux, 4 adénomes villosités et 3 pseudo-polypes inflammatoires. Ils ont découvert une éradication complète pour 56 polypes (96,4%) chez 93,1% des patients (27 sur 29

patients). Les résultats de l'APC ont été influencés par les paramètres de puissance, la taille des polypes, l'emplacement dans le côlon distal et la texture des villosités(174).

### 1.5.3 L'utilisation de la coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC)

Pour éviter les complications telles que les sténoses, les perforations, l'ablation incomplète et le saignement, une autre technique ablatrice APC améliorée a été créée appelée coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC) (175-177). Cette modification combine l'injection sous-muqueuse à travers le même cathéter pour diminuer le risque de brûlures thermiques des plans tissulaires profonds, ce qui peut éviter la perforation de la muscularis propria tout en maintenant son efficacité. Il a été initialement développé pour traiter la muqueuse de Barrett et est maintenant couramment utilisé pour les tissus dysplasiques ou néoplasiques après une résection endoscopique(178). Par rapport à l'APC, il a été constaté que la méthode h-APC réduisait le risque de brûlure transmurale profonde due à la coagulation, à des réglages de 50W et 70W. Avec h-APC, la couche musculaire ne subissait aucune blessure là où c'était le cas dans le groupe APC (179). Fujishiro et al ont noté que la diminution de la profondeur des blessures thermiques est corrélée à un taux plus faible de complications, en particulier la formation de sténoses et de perforations (180). H-APC est une excellente alternative ablatrice efficace et sûre pour traiter les sites post-résection. Malheureusement, il n'y a toujours pas de consensus concernant l'efficacité du h-APC comme alternative ablatrice pour éradiquer les récurrences post-EMR de grands polypes ( $\geq 20$  mm).

## Chapitre 2 – Articles #1

### 2.1 Incomplete resection rates of 4-20 mm non-pedunculated colorectal polyps when using routine submucosal injection

Leslie Motchum<sup>1,2</sup>, Mickaël Bouin<sup>1,3</sup>, Elham Rahme<sup>4,5</sup>, Mahsa Taghiakbari<sup>1,2</sup>, Simon Bouchard<sup>1,3</sup>, Roupen Djinbachian<sup>1,3</sup>, Sacha Sidani<sup>1,3</sup>, Érik Deslandres<sup>1,3</sup>, Mark Takla<sup>1,2</sup>, Nissim Max Frija-Gruman<sup>6</sup>, Alan Barkun<sup>7,8</sup>,  
Daniel von Renteln<sup>1,3</sup>

1. Montreal University Hospital Research Center (CRCHUM), Montreal, Canada
2. Faculty of Medicine of Montreal University, Montreal, Canada
3. Division of Gastroenterology, Montreal University Hospital Center (CHUM), Montreal, Canada
4. Department of Medicine, Division of Clinical Epidemiology, McGill University, Montreal, Canada
5. Centre for Outcomes Research and Evaluation, Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Canada
6. Faculty of Medicine and Health Sciences of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada
7. Division of Gastroenterology, McGill University Health Center, McGill University, Montreal, Canada
8. Division of Clinical Epidemiology, McGill University Health Center, McGill University, Montreal, Canada

#### 2.1.1 Abstract

**Introduction:** Incomplete resection of 4–20mm colorectal polyps occur frequently, putting patients at risk for post-colonoscopy colorectal cancer. We hypothesized that routine use of wide-field cold snare resection with submucosal injection (CSP-SI) might reduce incomplete resection rates (IRRs).

**Methods:** Patients 45–80 years undergoing elective colonoscopies were enrolled in a prospective clinical study. All 4–20mm non-pedunculated polyps were resected using CSP-SI. Post-polypectomy margin biopsies were obtained to determine IRR through histopathology assessment. Primary outcome was IRR, defined as remnant polyp tissue found on margin biopsies. Secondary outcomes included technical success and complication rates.

**Results:** A total of 429 patients (median age 65 years, 47.1% female, adenoma detection rate 40%) with 204 non-pedunculated colorectal polyps 4–20mm removed using CSP-SI were included in the final analysis. CSP-SI was technical successful in 97.5% (199/204) of cases (5 conversion to hot snare polypectomy). IRR

for CSP-SI was 3.8% (7/183) [95% CI 1.6–7.7%]. IRR was 1.6% (2/129), 16% (4/25), and 3.4% (1/29) for adenomas, serrated lesions, and hyperplastic polyps respectively. IRR was 2.3% (2/87), 6.3% (4/64), and 3.1% (1/32) for polyps 4–5mm, 6–9mm, and 10–20mm respectively. There was no CSP-SI-related serious adverse event.

**Conclusion:** Use of CSP-SI results in lower IRRs compared to what has previously been reported in the literature for hot or cold snare polypectomy when not using wide-field cold snare resection with submucosal injection. CSP-SI showed an excellent safety and efficacy profile, and its routine use should be considered for colorectal polyps 4-20mm.

**Study Registrations:** Trial registered at Montreal University Research Center Institutional Review Board (20.111) and at ClinicalTrials.gov (NCT04548947).

### 2.1.1 Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third most incident cancer (10%), and the second cause of cancer related deaths (9.4%) worldwide<sup>1</sup>. Among detected CRC cases, 6–7% occur after colonoscopy as interval CRC representing a failure in the screening and surveillance program<sup>2-4</sup>. Missed lesions and incomplete resection of colorectal polyps are the main risk factors for the development of interval CRC<sup>5-9</sup>. Ensuring complete endoscopic polyp resection is therefore important to reduce incidence of CRC and its related morbidity and mortality<sup>6,10-12</sup>.

Recent guidelines from the US Multi Society Task Force (USMSTF) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) suggest use of cold snare polypectomy (CSP) for 1-9mm polyps<sup>8,13</sup>. CSP with or without submucosal injection was suggested as a potential primary approach for 10-19 mm polyps in USMSTF guidelines and as an alternate approach in cases where there is high risk of deep mural injury in ESGE guidelines<sup>8, 13</sup>. A recent meta-analysis indicated that incomplete resection rates (IRR) when using CSP is high but comparable to IRRs when using hot snare polypectomy (HSP)<sup>14</sup>. A previous study conducted by our research group showed that CSP without submucosal injection for 4–20 mm colorectal polyps resulted in 19% IRR<sup>15</sup>. In contrast, another study showed that wide-field cold polypectomy with submucosal injection was associated with a much lower IRR (1.2%) when used for resection of large (>10mm) serrated lesions (SLs)<sup>16</sup>. We therefore hypothesized that a technique combining wide-field CSP with routine submucosal injection (CSP-SI) might result in low IRRs for 4–20 mm non-pedunculated colorectal polyps.



## 2.1.2 Material and methods

This study has been reported according to the STROBE checklist<sup>17</sup>.

### 2.1.2.1 Study design and patients

We conducted a prospective multi-endoscopist single-center cohort study. Patients 45–80 years undergoing elective screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy at the Montreal University Hospital Center (CHUM) from January to October 2021 were enrolled. Exclusion criteria were: known inflammatory bowel disease; hereditary CRC syndromes; poor general health (defined as American Society of Anesthesiologists [ASA] classification >3); coagulopathy (defined as international normalized ratio  $\geq 1.5$  or platelets <50); poor bowel preparation (defined as Boston Bowel Preparation Score <6, or <2 in any colonic segment); emergency colonoscopies or hospitalized patients and pregnancy. The study was approved by the Montreal University Research Center Institutional Review Board (CER 20.111) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04548947). All patients signed a written informed consent form for study participation.

### 2.1.2.2 Colonoscopy and polypectomy procedures

All patients underwent bowel cleansing using a standard regimen (split dose polyethylene glycol) before the colonoscopy. Patient antithrombotic and anticoagulation therapy was managed according to the American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Guidelines<sup>18</sup>. The quality of bowel cleansing was assessed by the endoscopist during the procedure according to the Boston Bowel Preparation Scale<sup>19</sup>. Colonoscopies were performed by five board-certified gastroenterologists using high-definition colonoscopes (Olympus 190 series; Olympus, Center Valley, Pennsylvania, United States of America). The size of all detected polyps was estimated using a catheter tip of a closed snare (approximately 2.5 mm). Polyps were characterized for morphology according to the Paris classification<sup>20</sup> and location within the colon (proximal colon from cecum to splenic flexure, and distal colon from descending colon to rectum).

All detected 4–20 mm non-pedunculated polyps were resected using submucosal injection (ORISE; Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) followed by wide-field cold snare resection (Captivator cold, 10 mm; Boston Scientific). Polyps that could not be removed using CSP-SI (Cold snare polypectomy with submucosal injection) were removed using a hot snare or another standard resection technique according to the endoscopist judgement. After polypectomy, all resection margins were visually inspected using white-light endoscopy and/or narrow-band imaging for detection of any polyp remnants. Any remaining tissue was removed using a cold snare until polyp removal was visibly complete and polypectomy field was extended by at least 3mm to achieve wide-field resection. After complete resection of all visible polyp

tissue, biopsies were taken according to original polyp size: two margin biopsies from opposite sides of the resection defect for 4–9 mm polyps, and four margin biopsies from the four quadrants for 10–20 mm polyps.

#### *2.1.2.3 Post-colonoscopy follow-up procedure*

Post-procedure complications were assessed in the endoscopy suite, and the recovery room until patient discharge. All patients were contacted by phone 14 days after the colonoscopy to assess for any adverse events (delayed bleeding; abdominal pain; perforation).

#### *2.1.2.4 Histopathology evaluation*

Board-certified pathologists assessed polyps for histopathology (according to the 2019 World Health Organization guideline)(181), and classified them as hyperplastic polyps, adenomas (e.g., villous adenomas, tubulovillous adenomas, tubular adenomas), serrated lesions (SLs), high-grade dysplasia or cancer. Margin biopsies were assessed separately to determine the presence or absence of any remnant polyp tissue, and thus confirm complete or incomplete resection.

#### *2.1.2.5 Study outcomes*

The primary outcome was the IRR of 4–20 mm non-pedunculated colorectal polyps following CSP-SI. Incomplete resection was defined as any margin biopsy containing tissue remnant corresponding to the pathology of the resected polyp (e.g., adenoma remnants in the margin biopsies after resection of an adenoma). Secondary outcomes included IRR stratified by polyp size, histology, location, endoscopist experience; technical success rates (defined as visually complete resection using CSP-SI exclusively without conversion to HSP); Intraprocedural bleeding rate (IPB); complication rate including delayed bleeding, abdominal pain, perforation; en-bloc resection rate; visual incomplete resection after the first polypectomy cut.

The technical success rate was calculated as the number of polyps successfully resected with CSP-SI divided by the total number of polyps resected, excluding protocol deviations involving initial polyp removal by a technique other than CSP-SI. The conversion rate was defined as the proportion of polyps resected using a method other than CSP-SI after initial attempt with CSP-SI. Easy resection was defined as complete dissection of the submucosal plane upon closing the snare for the first time. Difficult resection was defined as not being able to dissect and complete polypectomy upon initial closing of the snare or physical manipulation such as “guillotine” technique being required. IPB was defined as any bleeding that occurred during endoscopy at the polypectomy site. IPB was defined as mild if no endoscopic treatment was

required, and significant if endoscopic hemostasis was required. Delayed bleeding was defined as any bleeding post-procedure that necessitated a hospitalization or emergency room visit. Endoscopists with a practice that includes doing routinely referred EMR cases prior to the study participation were considered 'Experienced' and those with no routine EMR practise were considered 'Not experienced'.

All polyps that were not adenomas, hyperplastic polyps, or SLs (e.g., those that were hamartomas, lymphoid aggregates, inflammatory polyps, subepithelial lesion, mucosal prolapse) were not included in the IRR analysis. Adenoma detection rates, calculated as the proportion of examinations with adenomas on the total number of examinations, and IRR were calculated for each participating endoscopist.

#### *2.1.2.6 Sample size and statistical analysis*

A previous study conducted by our research group showed that CSP without submucosal injection for 4–20 mm colorectal polyps resulted in high IRR (19%)<sup>15</sup>. We considered a reduction to 8.5% to these previous findings as clinically significant for demonstrating clinical superiority of CSP-SI. A one-proportion chi-squared test with a 0.05 two-sided significance level (80% power) allows the detection of such a difference or more when polyp sample size is 168. We expected a polyp detection rate of 40%, therefore a sample size of at least 420 patients was deemed necessary for the study. To adjust for any study dropouts (e.g., inadequate bowel preparation, withdrawal of consent), we increased the overall sample size and enrolled a total of 435 patients. The study was not powered to detect variation in IRRs between the five endoscopists.

IRR was calculated as the number of polyps with positive margins determined by histopathological examination divided by the total number of polyps and is presented with 95% confidence intervals (CI). Descriptive statistics are presented as numbers and frequencies for categorical variables, and as mean (standard deviation [SD]) or median (range) for continuous variables with normal and non-normal distribution, respectively.

To assess the predictors of incomplete resection, we used generalized estimating equations (GEE) with logit link and exchangeable correlation matrix. The GEE account for clustering of polyps within patients (as a patient may have more than one polyp). To construct the GEE, we first conducted univariate logistic regression models and variables significant in these models at the p-value of <0.05 were entered in the GEE. The potential predictors considered included: polyp characteristics (i.e., size 4–5 mm vs. 6–9 mm vs. 10–20 mm), surface morphology (flat vs. non-flat), location (proximal vs. distal), histopathology (hyperplastic; SLs vs. adenomas (reference category)); polypectomy characteristics such as polyp resection

type (en bloc vs. piecemeal), ease of resection (easy vs. difficult); endoscopist-related characteristics (i.e. level of experience with CSP-SI (experienced with EMR vs. inexperienced with EMR), case volume, cecal intubation rate, adenoma/polyp detection rate). Results were reported in odd ratios (ORs) with 95% CIs. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Additional analyses were also performed to analyze the association between endoscopists (performing  $\geq 14$  polypectomies for 4–20 mm polyps) and incomplete resection, considering the endoscopist with the lowest IRR as reference. All statistical analyses were performed using SPSS statistics version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## 2.1.2 Results

### 2.1.2.1 Patient, procedure, and polyp characteristics

A total of 429 patients (median age 65 years; 47.1% female) were enrolled into the study. After applying inclusion and exclusion criteria, a total of 429 patients were enrolled in the study, of whom 128 patients with non-pedunculated polyps sized 4–20 mm were included in the final analyses (**Figure 1**). The included patients had 206 potentially eligible polyps, of these 183 met the inclusion criteria and were included in the final analyses (**Figure 1**). Of the included polyps, 87 (47.5%) were 4-5mm, 64 (35.0%) were 6-9mm and 32 (17.5%) were 10-20mm. The majority of the polyps ,129 (70.5%) were adenomas, 25 (13.6%) SLs and 29 (15.8%) HPs. Detailed patient, procedure, and polyp characteristics are provided in **Table 1**.

### 2.1.2.2 Technical outcomes and Incomplete resection rates

CSP-SI was reported to be technically easy in 92.6% (186/204) of polypectomies. The rate of conversion to HSP was 2.5% (5/204). Details of polypectomy procedure outcomes are shown in **Table 2**.

Of the 183 polyps included in the final analysis, 7 were incompletely resected, with an overall IRR of 3.8% [95% CI 1.6–7.7%]. The GEE analyses revealed that the IRR was statistically significantly higher for SLs (16.0%) (OR 12.11 [95%CI 2.1-71.20]); and hyperplastic polyps (3.4%) (OR 2.27 [0.19-28.02]) compared to adenomas (1.6%) ( $p=0.016$ ). IRR for polyps 4-5mm was 2.3% vs 6.3% for polyps 5-9mm and 3.1% for polyps 10-20mm. There was no statistically significant difference in IRR between the polyp size groups ( $p=0.467$ ) (**Table 3**). IRR was higher for en-bloc resection when compared to piecemeal resection although not statistically significant (5.8 vs 2.1%; OR 2.9 [95%CI 0.6-15.5];  $p=0.203$ ). Difficulty in use of CSP-SI had statistically significantly higher IRRs compared with ease of use (18.2 vs 2.9%) (OR 7.47 [95%CI 1.28-43.75];  $p=0.026$ ). Endoscopists inexperienced with EMR had statistically significantly higher IRRs compared to those who were experienced (10.5 vs 2.1%; OR 5.75 [95% CI 1.30-25.40];  $p=0.021$ ). Endoscopists included in the study had varying results for endoscopic quality metrics, however, these did not seem to be associated with IRRs (**Table 5**).

### 2.1.2.3 Adverse events

Mild self-limiting IPB occurred in 69 patients (53.9%, 69/128) [95% CI 44.87-62.75%], four of which underwent clip placement (3.1%, 4/128) [95% CI 0.86-7.81%]. During the 14-day post-intervention period, delayed bleeding occurred in 11.7% of patients (15/128) [95% 6.71-18.59], abdominal pain in 17.2% (22/128) [95% CI 11.09-24.85], and no perforation occurred. Out of these events, delayed bleeding related to CSP-SI occurred in 6.3% (8/128) [95% CI [2.74-11.94%] and abdominal pain occurred in 7% (9/128) [95% CI 3.27-12.93%] of patients. No serious adverse events were reported following polypectomy using the CSP-SI technique (**Table 4**).

### 2.1.3 Discussion

In this prospective cohort study, we found that using CSP-SI was associated with low IRR (3.8%). CSP has seen recent increased popularity due to its favorable safety profile, with current American and European guidelines in many cases recommending its use over HSP or cold forceps<sup>8, 13</sup>. There have been many studies evaluating IRRs for standard CSP with varying reported rates of 7-30% for varying polyp sizes<sup>22-27</sup>. A recent meta-analysis of IRRs found 17.3% [95% CI 14.3–20.3] of IRRs for CSP of 1-20 mm polyps which was similar to IRRs for HSP<sup>14</sup>. IRR therefore remains very high in the literature and could contribute to interval CRC cases, with studies attributing 20%–30% of interval CRC to incomplete resection. Interval CRC is typically found in colon segments of previous polypectomy sites<sup>28-33</sup>. It is therefore important to reduce IRRs to ensure proper efficacy of CRC screening programs. In our study, submucosal injection and wide field resection was used to counteract the high IRRs observed for standard CSP with significantly lower incomplete resection than the reported literature on standard CSP.

The use of EMR-style techniques for CSP of 4-20mm polyps is very sparse in the literature with varying results. Two studies using normal saline submucosal injection found 5.9% IRR when using Cold EMR (C-EMR) in 6-20mm polyps, and 7.2% in 6-10mm polyps<sup>34, 35</sup>. Another in 3-10mm polyps found that submucosal injection did not improve the resection depth<sup>36</sup>. One study in 10-14mm polyps using glycerol submucosal injection found excessively high (36.2%) IRRs<sup>37</sup>.

A recent randomized controlled trial compared cold snare, cold EMR hot snare or hot EMR for resection of 6-15mm non-pedunculated polyps. The study found that cold snare had the lowest IRR. However, the study was designed to demonstrate non-inferiority between the four different polypectomy techniques and thus included only 286 polypectomies randomized into the four groups and only 7 incomplete resections were found across all four groups<sup>38</sup>. Furthermore, all polypectomies were performed by expert endoscopist with extensive EMR experience and polypectomy techniques were not standardized (i.e.,

different submucosal injection agents and different snare types were used within the same group). In contrast our study was comprised of a group of EMR experts and non-experts all using a standardized polypectomy technique. We found in our study that EMR experts tended to have lower IRR compared to non-experts. The use of wide field EMR where the resection margins are systematically expanded might also have contributed to the results seen in our study when comparing the IRR found (3.8%) compared to a much higher IRR found (19%) in a previous study conducted by the same group of endoscopists using standard CSP alone and in comparison to hot snare study with similar methodology (**Table 6**). However, further RCTs are required to demonstrate superiority regarding IRR between CSP, CSP-SI and hot snare-based techniques. It is possible that the wide field resection aspects when using CSP would have also improved IRR. Furthermore, using the different technical approaches (e.g., submucosal injection versus no injection) needs to be evaluated for different polyp entities (i.e., SLs).

Polyp histology was indeed associated with IRR outcomes. SLs were found to have significantly higher IRR (16.0%) when compared with adenomas (1.6%) or hyperplastic polyps (3.4%) (OR 12.11, [95% CI 2.10-71.20];  $p=0.016$ ). This finding can be explained by SL's inconspicuous and usually indefinite border structure<sup>39</sup>. There is little data on CSP specifically for 1-20mm SLs. One study in 10-20mm polyps found 44.3% IRR, however, recurrence rates were very low 4.9%, in contrast to another study performed by expert endoscopists using SI where only 2% were incompletely resected<sup>40, 41</sup>. Endoscopist expertise in conjunction with EMR-style techniques could therefore contribute towards reducing IRR. In our study, experienced endoscopists had statistically significantly lower IRR (2.1 vs 10.5%) (OR 5.8 [95%CI 1.30-25.40]) ( $p=0.021$ ), with a moderate IRR for SLs when compared to the literature when expert and non-expert endoscopists are combined (16.0%).

Studies directly comparing CSP to HSP have shown increased IPB when using CSP, however, CSP had very low rates of delayed bleeding which is a more significant outcome as it can be associated with significant morbidity compared to IPB which can be addressed during the procedure<sup>42, 35, 43, 44</sup>. One study directly comparing C-EMR to conventional EMR in >20mm polyps found no bleeding and no perforation in the C-EMR group compared with 5.1% delayed bleeding and 0.6% perforation in the EMR group<sup>45</sup>. In our study, CSP-SI had a low delayed bleeding rate and no perforation. CSP-SI is therefore very safe for 4-20mm polyps.

To our knowledge, very few studies reported on CSP-SI in 4-20 mm and no study reported on the use of gel submucosal injection substance. The granular reporting of polyp sizes and histology is a strength to our study. The inclusion of experienced and non-experienced endoscopist is an added strength and improves its generalizability to routine endoscopic practice. Our study has however several limitations, non-

experienced endoscopists contributed relatively fewer polypectomies towards the study. The single-centered nature of the study could limit its generalizability and also larger RCTs are required.

#### 2.1.4 Conclusion

In conclusion, CSP-SI results in very low (3.8%) IRR for 4-20mm polyps. CSP-SI should be considered as a safe and effective approach to remove 4-20mm colorectal polyps.

### 2.1.5 References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *American Cancer Society*. 2021;71:209-49.
2. Sanduleanu S, le Clerq CMC, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut*. 2014;64(8).
3. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, et al. Characteristics of Missed or Interval Colorectal Cancer and Patient Survival: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-60.
4. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Schluchter MD, MS K. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in medicare beneficiaries. *Cancer*. 2012;118(12):3044-52.
5. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(3):385-91.
6. Robertson D, Lieberman D, Winawer SJ et al. Interval cancer after total colonoscopy: results from a pooled analysis of eight studies. *Gastroenterology*. 2008;134:111-2.
7. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:858-64.
8. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J M, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;49:270-97.
9. Kaminski MF, Regula J, al KEe. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795-803.
10. Leung K, Pinsky P, Laiyemo AO, Lanza E, Schatzkin A, RE S. Ongoing colorectal cancer risk despite surveillance colonoscopy: the Polyp Prevention Trial Continued Follow-up Study. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):111–7.
11. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, JH B. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1259–64.
12. Anderloni A, Jovani M, Hassan C, Repici A. Advances, problems, and complications of polypectomy. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:285–96.
13. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke C, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesionsd - Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(3):486-519.



14. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):904-14 e12.
15. von Renteln D, Benard F, Barkun A, Bouin M, Bouchard S, Deslandres E, et al. Incomplete resection of 4–20 mm colorectal polyps when using cold snare and associated factors. *Gastroenterology*. 2020;91(6):AB440.
16. Tuttici NJ, DG. H. Cold endoscopic mucosal resection of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;87(3):837-42.
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.
18. ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(1):3-16.
19. Lai EJ, Calderwood AH, al. DGe. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:620-5.
20. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(6):S3–S43.
21. Nagtegaal ID OR, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182-88.
22. Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs. cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: A prospective randomized study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(10):1593-600.
23. Horiuchi A, Hosoi K, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Prospective, randomized comparison of 2 methods of cold snare polypectomy for small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;82(4):668-75.
24. Desai S, Gupta S, Copur-Dahi N, Krinsky ML. A prospective randomized study comparing jumbo biopsy forceps to cold snare for the resection of diminutive colorectal polyps. *Surg Endosc*. 2019.
25. Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Suto T, et al. Safety and efficacy of cold snare polypectomy for pedunculated (lp) polyps measuring less than 10 mm in diameter. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(5):859-67.
26. Djinbachian R, von Renteln D. Cold Snare Resection of Colorectal Polyps: Updates and Recent Developments. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2022.

27. Hirose R, Yoshida N, Murakami T, Ogiso K, Inada Y, Dohi O, et al. Histopathological analysis of cold snare polypectomy and its indication for colorectal polyps 10-14 mm in diameter. *Digestive Endoscopy*. 2017;29(5):594-601.
28. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut*. 2014;63(6):949-56.
29. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1259-64.
30. Tollivoro TA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Schottinger JE, Quinn VP, et al. Index colonoscopy-related risk factors for postcolonoscopy colorectal cancers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(1):168-76.e3.
31. Kim KO, Huh KC, Hong SP, Kim WH, Yoon H, Kim SW, et al. Frequency and Characteristics of Interval Colorectal Cancer in Actual Clinical Practice: A KASID Multicenter Study. *Gut Liver*. 2018;12(5):537-43.
32. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, et al. Characteristics of Missed or Interval Colorectal Cancer and Patient Survival: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-60.
33. Adler J, Toy D, Anderson JC, Robertson DJ, Pohl H. Metachronous Neoplasias Arise in a Higher Proportion of Colon Segments From Which Large Polyps Were Previously Removed, and Can be Used to Estimate Incomplete Resection of 10-20 mm Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
34. Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, et al. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20 mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(3):362-70.
35. Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, et al. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: A randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50(4):403-11.
36. Shimodate Y, Itakura J, Takayama H, Ueno M, Takezawa R, Nishimura N, et al. Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;92(3):715-22.e1.
37. Yabuuchi Y, Imai K, Hotta K, Ito S, Kishida Y, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of cold-snare endoscopic mucosal resection for colorectal adenomas 10 to 14 mm in size: a prospective observational study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;92(6):1239-46.
38. Rex D, Anderson J, Pohl H, Lahr R, Judd S, Antaki F, et al. Cold versus hot snare resection with or without submucosal injection of 6-15 mm colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2022;S0016-5107(22):00196-1.

39. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013;144(1):74-80.
40. Tutticci NJ, Hewett DG. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(3):837-42.
41. Yoshida N, Inoue K, Tomita Y, Hashimoto H, Sugino S, Hirose R, et al. Cold snare polypectomy for large sessile serrated lesions is safe but follow-up is needed: a single-centre retrospective study. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(3):370-7.
42. Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, Tanke G, Marui S, Sada R, et al. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis. *Endosc Int Open*. 2017;05(07):E587-E94.
43. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: A multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut*. 2018;67(11):1950-7.
44. Ket SN, Mangira D, Ng A, Tjandra D, Koo JH, La Nauze R, et al. Complications of cold versus hot snare polypectomy of 10-20 mm polyps: A retrospective cohort study. *JGH Open*. 2019;4(2):172-7.
45. van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, et al. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut*. 2021;70(9):1691.

**Table 1.** Patient, polyp and procedure characteristics

<b>Patients, n</b>	<b>429</b>
Age, median (IQR) [range], years	65 (12) [45-80]
Sex, male, n (%)	227 (52.9)
ASA, n (%)	
I	129 (30.1)
II	277 (64.6)
III	23 (5.4)
Anticoagulant and anti-platelet therapy, n (%)	93 (21.7)
Anti-platelet	61 (14.2)
Anticoagulant	32 (7.5)
Adenoma detection rate, n (%)	172 (40.1)
Adequate bowel preparation, n (%)	386 (90.0)
<b>Polyps, n</b>	<b>183</b>
Mean size [SD]	6.82 [3.5]
Location, n (%)	
Proximal	121 (66.1)
Distal	62 (33.9)
Paris classification	
Is	139 (76.0)
IIa	41 (22.4)
IIc	3 (1.6)
Size	
4-5mm, n (%)	87 (47.5)
6-9mm, n (%)	64 (35.0)
10-20mm, n (%)	32 (17.5)
Histology	
Adenoma, n (%)	129 (70.5)
Tubular adenomas, n (%)	120 (65.7)
Villous adenomas, n (%)	1 (0.5)
Tubulovillous adenomas, n (%)	6 (3.3)
Tubulovillous adenomas with HGD, n (%)	2 (1.0)
Sessile serrated lesions, n (%)	25 (13.7)
Hyperplastic, n (%)	29 (15.8)

ASA = American Society of Anesthesiologists; IQR = interquartile range; HGD = High-grade dysplasia

**Table 2.** Technical outcomes for CSP-SI

	All polyps N=204	4-5mm	6-9mm	10-20mm	P value
<b>Type of resection*, n (%)</b>					
En bloc (n=98)	98 (48)	60 (61.2)	34 (34.7)	4 (4.1)	<0.001
Piecemeal (n=104)	104 (50.9)	37 (35.6)	35 (33.7)	32 (30.7)	
<b>Ease of resection**, n (%)</b>					
Easy (n=186)	186 (91.2)	90 (48.4)	65 (34.9)	31 (16.7)	0.006
Difficult (n=11)	11 (5.4)	6 (54.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	
<b>Visible residual polyp after first cut</b>					
No (n=124)	124 (60.8)	75 (0.8)	39 (31.5)	10 (8.1)	<0.001
Yes (n=80)	80 (39.2)	22 (27.5)	32 (40)	26 (32.5)	

\*Unknown resection technique for 2 polyps; \*\*5 HSP conversions and 2 non-resected polyps (N/A)

**Table 3.** Incomplete resection rates after CSP-SI of colorectal polyps and associated factors

	IRR, n (%)	Univariate OR [95% CI]	Multivariate OR [95% CI]	P value*
<b>All (n=183)</b>	7 (3.8)			
<b>Size, n (%)</b>				
4-5 mm (n=87)	2 (2.3)	1.00	1.00	0.467
6-9 mm (n=64)	4 (6.3)	2.07 [0.22-19.3]	2.8 [0.51-15.9]	
10-20mm (n=32)	1 (3.1)	0.72 [0.06-8.33]	1.4 [0.12-15.5]	
<b>Histology, n (%)</b>				
Adenoma (n=129)	2 (1.6)	1.00	1.00	<b>0.016</b>
Sessile serrated lesion (n=25)	4 (16.0)	12.09 [2.08-70.24]	<b>12.11 [2.10-71.20]</b>	
Hyperplastic (n=29)	1 (3.4)	5.33 [0.55-51.27]	<b>2.27 [0.19-28.02]</b>	
<b>Location, n (%)</b>				
Distal (n=121)	5 (4.1)	1.00	1.00	0.761
Proximal (n=62)	2 (3.2)	1.29 [0.24-6.87]	1.29 [0.25-6.82]	
<b>Type of resection, n (%)</b>				
Piecemeal (n=97)	2 (2.1)	1.00	1.00	0.203
En bloc (n=86)	5 (5.8)	2.9 [0.55-15.52]	2.9 [0.56-15.47]	
<b>Ease of resection, n (%)</b>				
Easy (n=172)	5 (2.9)	1.00	1.00	<b>0.026</b>
Difficult (n=11)	2 (18.2)	7.42 [1.26-43.65]	<b>7.47 [1.28-43.75]</b>	
<b>Visible residual polyp after first cut</b>				
No (n=107)	5 (4.7)	1.00	1.00	0.484
Yes (n=76)	2 (2.6)	0.55 [0.10-2.92]	0.55 [0.10-2.93]	
<b>Level of endoscopist experience</b>				
Experienced (n=145)	3 (2.1)	1.00	1.00	<b>0.021</b>
Not experienced (n=38)	4 (10.5)	5.57 [1.19-26.05]	<b>5.75 [1.30-25.40]</b>	

\*Multivariate p-value; IRR: Incomplete resection rate; OR: Odds ratio

**Table 4.** Adverse outcomes related to CSP-SI

	Patients N=128	Confidence Interval [95% CI]
<b>Intra-procedural bleeding*, n (%)</b>		
None	46 (35.9)	27.65-44.89%
Mild	69 (53.9)	44.87-62.75%
Treatment needed	4 (3.1)	0.86-7.81%
<b>Delayed Bleeding, n (%)</b>	8 (6.3)	2.74-11.94%
<b>Abdominal pain, n (%)</b>	9 (7)	3.27-12.93%
<b>Perforation, n (%)</b>	0 (0)	[0.00-2.84%]

\*Bleeding occurring during the procedure. Unknown bleeding for 7 patients and not applicable for 2 patients; Binomial Clopper-Pearson confidence interval

**Table 5.** Endoscopist variability according to ADR, CIR and IRR (for 4-20 mm polyps)

Endoscopist	ADR (%)	CIR (%)	Withdrawal time, Median (IQR)	Study polyps removed (N=206)	Average volume of submucosal gel injected per polyp (ml), Median (IQR)	IRR (N=183) n (%)
A	46.8	95.9	9 (6, 14.25)	94	4 (2, 5)	0 (0)
B	27.5	90.1	9 (7, 14.25)	31	3 (2, 6)	3 (11.5)
C	45	82.5	13 (9, 23)	48	3 (2, 4)	1 (2.3)
D	35.1	93.2	9 (6.5, 15)	15	3 (2, 7.5)	1 (8.3)
E	43.6	90.9	10 (8, 15)	18	2 (1, 4)	2 (12.5)
Group 1*	45	92.8	10 (7, 16)	160	3 (2, 5)	3 (2.1)
Group 2**	30.7	91.5	9 (7, 15)	46	3 (2, 6)	4 (11)

\*Group 1 = Endoscopists A, C & E; \*\*Group 2 = Endoscopists B & D; Group 1: experienced endoscopists; Group 2: non-experienced endoscopists; ADR: Adenoma detection rate; CIR: Cecal intubation rate; IRR: Incomplete resection rate.

**Table 6.** Historical cold snare and Hot snare polypectomy outcomes with or without submucosal injection

	<b>Cold snare with submucosal injection (CSP-SI study) N=204</b>	<b>Cold snare without submucosal injection (CSP study)* N=182</b>	<b>Hot snare without submucosal injection (CARE study)** N=346</b>
<b>Polypectomy achieved as per protocol, n (%)</b>	199 (97.5)	128 (70.3)	346 (100)
<b>Ease of resection<sup>†</sup>, n (%)</b>			
<b>Easy</b>	186 (90.3)	136 (77.7)	222 (64.2)
<b>Moderate</b>	N/A	N/A	75 (21.7)
<b>Difficult</b>	11 (5.3)	22 (12.6)	45 (13)
<b>No (conversions)</b>	5 (2.4)	17 (9.7)	0 (0)
<b>Deviation</b>	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
<b>Volume of submucosal injection, median (IQR) mL</b>	3.87 (2-5)	0 (0)	0 (0)
<b>Number of polyps included in the primary outcome analysis, n</b>	<b>183</b>	<b>128</b>	<b>346</b>
<b>Incomplete resection, n (%)</b>	7 (3.8)	24 (19)	35 (10.1)
<b>En Bloc method, n (%)</b>	86 (47)	128 (90.1)	286 (82.7)
<b>Residual tissue after resection, n (%)</b>	76 (41.5)	22 (15.4)	N/A
<b>Bleeding<sup>‡</sup>, n (%)</b>			
<b>None</b>	85 (46.4)	65 (38.5)	261 (97)
<b>Mild IPB</b>	85 (46.4)	96 (56.8)	N/A
<b>Treatment needed (any)</b>	4 (2.2)	8 (4.7)	8 (3)

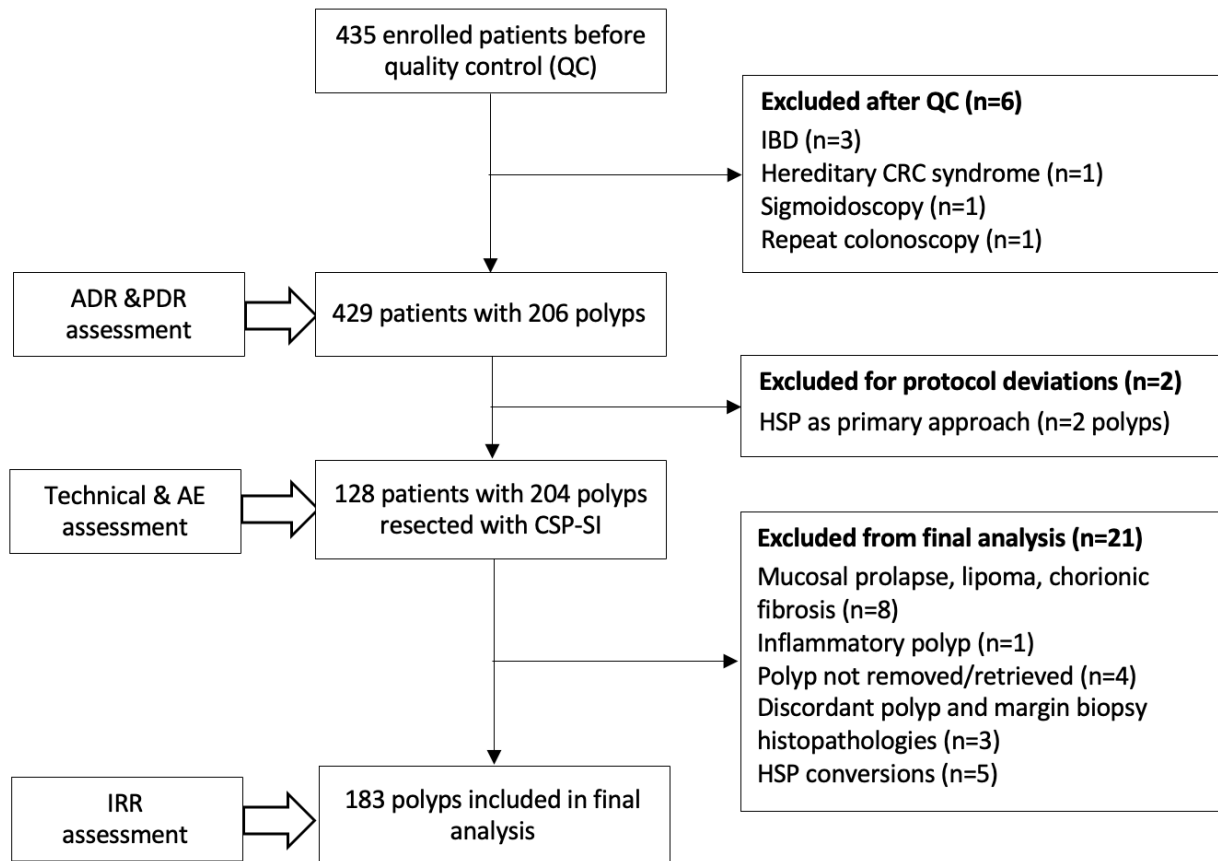
<sup>†</sup>Resection methods for 2 polyps are not applicable for CSP-SI study (N/A=2).

<sup>‡</sup> Unknown bleeding for 7 patients and not applicable for 2 patients.

\*Missing bleeding rate for 13 patients.

\*\*Bleeding rate calculated on a total of patients (n=269).

**Figure 1.** Patient enrollment Flowchart (CSP-SI)





## Chapitre 3 – Article #2

### 3.2 Endoscopic mucosal resection combined with hybrid argon plasma coagulation prevent recurrence of large nonpedunculated colorectal polyps

Leslie Motchum<sup>1,2</sup>, John M. Levenick<sup>3</sup>, Roupen Djinbachian<sup>1,4</sup>, Matthew T. Moyer<sup>3</sup>, Simon Bouchard<sup>1,4</sup>,  
Mahsa Taghiakbari<sup>1</sup>, Alessandro Repici<sup>5</sup>, Erik Deslandres<sup>1,4</sup>, Daniel von Renteln<sup>1,4</sup>

1. Montreal University Medical Research Center (CRCHUM), Montreal, Canada
2. Faculty of Medicine of Montreal University Montreal, Montreal, Canada
3. Penn State Hershey Medical Center and Penn State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania, United States
4. Division of Gastroenterology, Montreal University Medical Center (CHUM), Montreal, Canada
5. Department of Gastroenterology, Humanitas Research Hospital, Milano, Italy

#### 3.2.1 Abstract

**Background:** Endoscopic mucosal resection (EMR) is the mainstay of therapy for large colorectal polyps. Local recurrence after EMR is common and can be reduced using margin ablation. This study evaluated recurrence rates when using hybrid argon plasma coagulation (h-APC) ablation after EMR.

**Methods:** Adult patients (18–89 years) undergoing EMR of nonpedunculated colorectal polyps  $\geq 20$  mm were enrolled in a prospective multicenter study. H-APC was used to ablate all defect margins and in selected cases also the resection surface. Primary study outcome was the recurrence rates found during the first follow-up colonoscopy. Secondary outcomes included technical success and complication rates.

**Results:** EMR with h-APC ablation was performed in 101 polyps (84 patients; 46.4% female). EMR with h-APC ablation was technically successful in all cases (median EMR time 15 minutes; median h-APC ablation time 4 minutes). Median polyp size was 30 mm [range 20-60]. Resected polyps were either adenomas (68/101; 67.3%), sessile serrated lesions (27/101; 27%) or adenocarcinomas (6/101; 6%). Post-EMR recurrence rate was 2.2% (2/91) [95%CI 0.27-7.71%]. All 6 patients with a cancer (4 Intramucosal cancer, 2 T1sm cancer) were found to have complete eradication of the primary tumor after EMR with h-APC and none had lymph node metastasis. Four serious adverse events occurred in three patients (2 delayed bleeding [2.4%], 1 abdominal pain [1.2%], 1 micro-perforation [1.2%]). All serious adverse events resolved with either endoscopic or antibiotic treatment only.

**Conclusion:** EMR with h-APC showed a high technical success rate, low complication rate, and very low post-EMR recurrence rates.

**Study registration:** Trial registered at Montreal University Research Center Institutional Review Board (19.119) and at ClinicalTrials.gov (NCT04015765).

### 3.2.2 Introduction

Endoscopic mucosal resection (EMR) is the current standard for endoscopic removal of large ( $\geq 20$  mm) nonpedunculated colorectal polyps. However, disease recurrence after EMR is common, with multiple studies showing an overall recurrence rate of 15%<sup>1-7</sup>. A randomized controlled trial (RCT) published in 2019 demonstrated that post-EMR ablation of the resection margins using soft coagulation with the tip of a resection snare (snare tip soft coagulation, STSC) reduces the adenoma recurrence rate of large, nonpedunculated, neoplastic, colorectal polyps to 5% compared with 21% in the control group<sup>8</sup>; these low recurrence rates were replicated in a second large study<sup>9</sup>. Argon plasma coagulation (APC) is an alternative method for post-resection margin ablation<sup>10</sup>. HybridAPC (h-APC) combines traditional APC ablation with submucosal injection using the same device<sup>10</sup>. Since h-APC allows for expansion of the submucosa and the resection surface might also be an area of potential polyp regrowth after EMR it might be an ideal technique to reduce recurrence rates by ablating the margin and in selected cases also the resection surface. The aim of the current study was to evaluate the recurrence rate following EMR combined with h-APC ablation.

### 3.2.3 Methods

This study has been reported according to the STROBE checklist<sup>11</sup>.

#### 3.2.3.1 Study design and patients

This prospective multicenter study included adult patients (18–89 years) who were referred for EMR of nonpedunculated colorectal polyps  $\geq 20$  mm. Patients were recruited at the Montreal University Medical Center and the Penn State Hershey Medical Center between July 2019 and March 2021. Patients were excluded if they had any of the following: biopsy-proven invasive carcinoma in a potential study polyp; previous partial EMR; pedunculated polyp or ulcerated depressed lesions (Paris Classification type Ip or III, respectively); inflammatory bowel disease; emergency colonoscopy; poor general health (American Society of Anesthesiologists classification >III); coagulopathy (international normalized ratio  $\geq 1.5$  or platelets <50); poor bowel preparation; target signs or perforation during index EMR; endoscopic submucosal dissection (ESD) for complete resection prior to APC. Patients who were pregnant or breast

feeding were also excluded. All eligible patients underwent hot snare EMR procedures followed by h-APC ablation of all margins. At the endoscopist' discretion, some patients also underwent ablation of the post-EMR resection surface; surface ablation was either partial or complete at the discretion of the endoscopist. The study was approved by the Montreal University Research Center Institutional Review Board (CE 19.119), and all patients provided informed consent for the procedure and inclusion in the study.

### *3.2.3.2 Colonoscopy protocol*

Patients underwent bowel cleansing with standard preparations (e.g., polyethylene glycol lavage) before the colonoscopy. Antithrombotic medication was stopped before the EMR according to American Society for Gastrointestinal Endoscopy recommendations<sup>12</sup>. Colonoscopies were performed using high definition colonoscopes with digital chromoendoscopy capability (Olympus 190 series, Center Valley, PA 18034, U.S.A.). Intravenous sedation was used according to clinical standards (midazolam, narcotic analgesic, or propofol)<sup>12</sup>.

### *3.2.3.3 EMR and ablation technique*

Colon polyps referred for EMR were identified using white-light imaging and narrow-banding imaging (NBI) and characterized by documenting their location and morphology according to the Paris classification<sup>13, 14</sup>. All detected polyps were measured for size using different sized snares as reference. Submucosal injection of contrast agent and sodium chloride 0.9% or Voluven (Fresenius Kabi Norge AS, Halden, Norway) was used to lift the polyp away from the muscularis propria. Standard electrocautery (hot) snare EMR (ERBE VIO Endocut 3-1-6; ERBE Elektromedizin, Tübingen, Germany) was used for primary removal of all polyps. Snare electrocautery resection was repeated until visibly complete removal of the entire polyp was achieved<sup>15, 16</sup>. Any visible residual polyp tissue that could not be engaged into the standard snare was removed with cold snare or hot avulsion technique<sup>5, 15</sup>. Ablation of the margin after visibly complete removal of the polyp was routinely applied after submucosal injection using the h-APC probe (**Video 1**). For thermal ablation, h-APC (ERBE HybridAPC; ERBE Elektromedizin, Tübingen, Germany) was applied using 0.8 Flow, 40 W, and effect 2 (effect on the jet 30-50) settings on the resection margins and surface. The endoscopist aimed for a 3–5-mm ablation margin as standard. Resection surface ablation was performed in selected patients at the discretion of the endoscopist; ablation was either partial, targeting areas that might have contained adenoma remnants (i.e., tissue bridges or areas that could not be clearly distinguished as healthy submucosal tissue) or complete (i.e., ablation of the entire mucosal defect) (**Video 2** and **Video 3**). Once resection and thermal ablation were considered complete, the mucosal defect could be closed with clips, at the discretion of the endoscopist, to prevent delayed bleeding<sup>17</sup>. An India ink tattoo

(Spot; GI Supply, Camp Hill, Pennsylvania, USA) was placed close to the EMR site for future reference. Polyps were sent to the pathology laboratory at each institution and evaluated according to institutional standards<sup>18</sup>.

#### *3.2.3.4 Post-colonoscopy follow-up procedures*

Patients were monitored for procedural and post-procedural complications until discharge. Patients received a telephone call 14–30 days after the EMR to assess for possible adverse events. Surveillance colonoscopies were performed 4–6 months following the index EMR to assess for recurrence<sup>19</sup>. At the surveillance colonoscopy, the polypectomy site was inspected using high definition electronic chromoendoscopy (e.g., white-light imaging, narrow-band imaging) for macroscopic residual polyp or recurrence. Biopsies were obtained from EMR sites. If needed, additional treatment or surveillance colonoscopies were scheduled depending on the findings during the first surveillance colonoscopy.

For patients with residual or recurrent polyp tissue, further resection followed by ablation and a second follow-up visit were planned within the study. Additional surveillance colonoscopies were scheduled based on clinical findings at the discretion of the treating physician.

#### *3.2.3.5 Outcomes*

The primary outcome was the biopsy-confirmed post-EMR local recurrence rate (LRR) at the first surveillance colonoscopy. Recurrence was defined as visible and pathology-confirmed recurrence, or as nonvisible but pathology-confirmed remnant of polyp tissue at the EMR site. Secondary outcomes included technical success rate (defined as being able to complete the EMR procedure without conversion to surgery or abortion), details and outcomes of any required re-treatment or re-ablation for patients with visible or nonvisible but pathology-confirmed adenoma recurrence, and incidence of complications (defined as bleeding, perforation, post-polypectomy syndrome, and clinical events that require an admission to the hospital). Post-polypectomy syndrome was defined as the presence of abdominal pain, fever, leukocytosis, raised C-reactive protein (CRP), or peritoneal irritation symptoms or signs that required hospitalization and occurred after polypectomy, with electrocoagulation and with evidence of perforation by abdominal CT<sup>20</sup>. Immediate severe bleeding at the time of EMR resection was defined as the inability to stop the bleeding during the EMR procedure and the need for a non-endoscopic intervention, such as surgery. Delayed severe bleeding was identified at the 14–30-day follow-up call or reported in the patient file or through hospital admission, emergency room attendance, or hospital visit. Other relevant information on the clinical course (i.e., need for surgery) after the index EMR was also collected.

### 3.2.3.6 Sample size and statistical analysis

We assumed that EMR with h-APC margin ablation would result in an LRR of 5% or lower<sup>8</sup>. In order for the upper margin of the 95% confidence interval (CI) to not exceed 10% (i.e., the lowest historic standard EMR recurrence rate without margin ablation)<sup>3,9</sup>, we decided to enroll at least 99 EMR procedures. To adjust for a possible 5% loss to follow-up, we aimed to enroll 104 EMR procedures into the study. The analyses included calculation of the local recurrence rate (LRR) at the first surveillance colonoscopy, complete polyp resection rate, and complete neoplasia eradication rate for all patients within 1 year after EMR. Furthermore, we assessed efficacy and safety end points of resection, including duration of EMR procedure, duration of h-APC procedure, number of resection pieces, intraprocedural bleeding, completeness of resection, and complications. These end points were calculated as proportions with 95% CIs. We also assessed polyp, endoscopist, and patient factors that might be related to efficacy and safety outcomes of the study. The data were summarized descriptively, for the overall cohort, and by relevant subgroups. Means were compared using Student's *t* test if normally distributed and Mann–Whitney *U* test if not normally distributed. Proportions were compared using the chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate. According to the number of local recurrences, we explored possible factors that might be associated with safety and efficacy outcomes using logistic regression analysis. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS statistics version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## 3.2.4 Results

### 3.2.4.1 Patient, polyp, and procedure characteristics

A total of 84 patients with 101 polyps underwent h-APC ablation of resection margins and were included in the final analysis (**Figure 1**). Median age was 66.3 years [range 18-89] and 53.6% were male (**Table 1**). The technical success rate of the h-APC EMR procedure was 100% (**Table 2**). The en bloc resection rate was 6%. The median procedure duration was 15 minutes [range 3-98] for EMR and 4 minutes [range 1-16] for h-APC ablation. Nineteen (20%) post-EMR defects had complete surface ablation, 53 (58%) had partial surface ablation and 18 (21%) had no surface ablation (**Table 2**). Median maximum and minimum polyp sizes were 30 mm [range 20-60] and 25 mm [range 10-60] (**Table 1**). Eighty-four polyps (83%) were in the proximal (caecum to splenic flexure) and 17 polyps (17%) were in the distal colon (descending colon to rectum). Pathology confirmed that 52 polyps (51.5%) were adenomas, 16 (16%) had high grade dysplasia, 6 (6%) were cancers, and 27 (27%) were sessile serrated lesions (SSLs) (**Supplementary table 1**).

### 3.2.4.2 Local recurrence rate

Median follow-up was 6 months (interquartile range 4-8). Eight patients experienced surveillance colonoscopy delays of up to 13 months due to the COVID-19 pandemic. The LRR at the first follow-up colonoscopy was 2.2% [2/91; 95% CI 0.27-7.71%]. Out of 6 cases of visible polyp recurrence, only 2 cases had biopsies positive for remnant polyp (adenoma or SSL) tissue and 4 proved to be normal mucosal prolapse after the histopathological analysis (3 cases likely associated to prophylactic clipping one associated to normal ileum mucosa after EMR of a polyp with infiltration of the terminal ileum). All 6 patients with a cancer were found to have complete eradication of the primary tumor after EMR with h-APC and none of them were found to have lymph node or distant metastasis. Detailed information regarding the cancer patients is provided in **Table 3**.

We observed a higher LRR for polyps  $\geq 51$  mm of 14.3% [95% 0.36-57.87%] compared with 20-30 mm polyps (2% [95% 0.05-10.65%]) (**Supplementary table 2**). SSLs had a higher LRR (3.8%; [95% CI 0.09-19.63%]) compared with adenomatous lesions (1.7%; [95% CI 0.04-9.08%]). Proximal colon LRR (1.3%; [95% 0.034-7.21%]) was less frequent than distal colon LRR (6.25%; [95% 0.16-30.23%]). Piecemeal resection technique had a lower LRR (2.3%, [95% CI 0.28-8.14%]) compared with En bloc resection (0%; [95% CI 0.00-52.18%]). Due to the low incidence of LRR, the calculation of odd ratios for the association of factors to the primary outcome was not possible.

The cases in which recurrence occurred included one 30-mm, Paris IIa SSL, located in the distal colon and resected in piecemeal fashion with 2 different snares (20- and 13 mm sized snares). The second polyp for which an LRR occurred was 55-mm, Paris Is, TVA, located in the proximal colon and resected with 3 different snares (20-, 13- and 13 mm sized snares). Both of these polyps had complete margin ablation and partial surface ablation. The LRR for the 3 study endoscopist were 0%, 0% and 7.4% for endoscopist A, B and C respectively. Endoscopist A, B and C had resected a total of 56, 15 and 30 study polyps. Their surface ablation rates were 76.8% (43/56), 100% (15/15) and 73.3% (22/30), respectively. Their average EMR procedure time were 18.2, 13.8. and 19.4 minutes and average margin ablation times of 6.2, 4.5 and 4.3 minutes respectively. The endoscopist with the highest LRR had the lowest resection surface rate (73.3%) and lowest margin ablation time (4.3 minutes).

### 3.2.4.3 Adverse events

Intraprocedural bleeding requiring intervention was observed in 11 patients (11/84, 13.1%). All episodes of intraprocedural bleeding were managed endoscopically with epinephrine injections (5/84, 5.9%), coagulation grasper (4/84, 4.8%), argon plasma coagulation (6/84, 7.1%), prophylactic clips (1/84, 1.2%), alone or combined. Four serious adverse events requiring inpatient visit occurred in 3 patients (one patient with rectal bleeding (1/84, 1.2%), one with abdominal pain (1/84, 1.2%) which lasted for less than 24 hours combined with rectal bleeding (1/84, 1.2%) and 1 micro-perforation after patient discharge (1/84, 1.2%)). No patient required surgical intervention and all serious adverse events resolved without sequelae after hospitalization, clinical observation and/or antibiotic or endoscopic therapy. Post-polypectomy syndrome did not occur in any patient (0%). One patient deceased before the surveillance colonoscopy due to causes unrelated to h-APC EMR.

### 3.2.5 Discussion

In this prospective multicenter study of patients undergoing EMR of  $\geq 20$  mm nonpedunculated polyps with systematic h-APC margin ablation, we found a very low (2.2%) LRR. LRRs were higher for larger polyp sizes, and for SSLs compared with adenomas. This indicates that h-APC improved LRRs compared with previous studies on conventional EMR without systematic margin ablation, in which LRRs ranged between 15% and 20%<sup>8, 21-23</sup>. Published studies on margin ablation have typically used STSC, where fixed low-voltage thermal energy is delivered through 1–2 mm of exposed snare tip<sup>8, 21-23</sup>. A recent meta-analysis evaluating the recurrence rates after EMR with STSC ablation reported a 6% LRR<sup>8, 24, 25</sup>. Another study found a decreased LRR when implementing margin ablation, although recurrence was relatively high compared with other studies (12%)<sup>26</sup>. It is possible, therefore, that endoscopist expertise and skill play a role in the efficacy of such techniques. APC and h-APC are alternative ablation techniques that could be used to perform margin ablation; however, data on the use of h-APC is sparse. One retrospective study of EMR followed by APC margin ablation showed a 5% recurrence rate in large LSTs<sup>27</sup>. Therefore, our results are comparable to the published studies using APC or STSC for the systematic ablation of post-EMR margins. All available studies to date indicate that thermal ablation of post-EMR margins is an effective technique for the reduction of recurrence after EMR. Our study adds to the growing literature that margin ablation leads to low LRRs, and that h-APC is an effective and safe technique for margin ablation.

The h-APC procedure combines traditional APC ablation with the option of submucosal injection using a high-pressure water jet through the same device. Use of h-APC ablation also allows ablation of the resection surface, which might be another location for polyp regrowth after EMR. We found a low LRR

when h-APC was applied to the complete resection surface compared to partial resection surfaces ablation (0% vs 3.8%). This might explain our very low LRR; Potentially the LRR could have been decreased further if complete resection surface ablation had been employed. In the current practice, there is no established consensus on the best approach to achieve post-EMR h-APC ablation technique. Therefore, it should be aimed to standardize the h-APC margin and surface ablation technique. Furthermore, the ablation time in our study seemed lower than in earlier studies using STSC ablation<sup>28</sup>. Extended wide-field EMR has been suggested for large polyps as an alternative technique for reducing LRRs. However, a multicenter trial showed no differences in LRRs between standard and wide-field EMR groups (11.7% vs 10.1%;  $P = 0.15$ )<sup>7</sup>. The contrast between this result and our low recurrence rate suggests the possibility that microscopic residual polyp tissue, not visible during the endoscopic assessment for complete resection, may be responsible for at least some of that recurrence. These remnants can only be eradicated with ablative techniques. The use of h-APC as a component of EMR shows potential, and further studies are required to assess the generalizability of its use in routine endoscopic practice and the efficacy for lowering LRRs compared with STSC.

Technically, h-APC was successful in 100% of cases although 8% of polyps could not be lifted completed post high-pressure submucosal injection. Interestingly, only one of these polyps that could not be lifted was an adenocarcinoma, 2 were SSLs and 5 were adenomas. As opposed to other studies we did not find non lifting of the polyp to be a strong predictor for the cancerous polyps<sup>29</sup>. Interestingly, we found that all cancer patients had complete eradication of their primary tumor. None were found to have lymph node or distant metastasis. Our study further strengthens the use of endoscopic resection for early colon cancers. Ablation of the resection surface might be especially valuable in such cases eliminating any local cancer tissue; however, larger cohorts are required to confirm these initial results. The proportion of patients found in our study with cancer is similar to other EMR studies<sup>30, 31</sup>.

Our study demonstrated that h-APC is a safe technique, with intraprocedural and post-procedural bleeding rates comparable to those of STSC<sup>8, 21-23</sup>. Despite not using prophylactic clipping in 86.9% of patients after EMR (including not clipping multiple cases of right-sided EMR), we found a 2.4% delayed bleeding rate in our cohort. The low rate of clipping was most likely related to the fact that after EMR with ablation the overall defect size becomes so large that clipping is less feasible. In some cases in our cohort prophylactic vessel ablation with APC was used. However, this was not done systematically and using h-APC instead of clipping to ablate visible vessels after EMR is an approach that should be evaluated in future studies. Post-



polypectomy syndrome did not occur demonstrating that h-APC surface ablation does not lead to increased rates here compared to previous studies using standard EMR, APC or STSC<sup>27, 32-35</sup>.

ESD is another alternative technique that has been used for resection of polyps  $\geq 20$  mm<sup>36</sup>. Current worldwide experience shows promising LRRs after ESD, ranging between 1% and 3%<sup>37-39</sup>. A large, multicenter trial from North America including 211 colonic ESD found low recurrence rates (3.7%)<sup>40</sup>. Our results of EMR with h-APC ablation are similar to these ESD LRR results. EMR with h-APC is likely to be more time efficient and technically easier to perform compared with ESD. Furthermore, using ESD versus h-APC in polyps with a high risk or signs of cancer with superficial submucosal invasion should be evaluated. As EMR with h-APC allows ablation of the submucosa of the resection surface, the potential of this technique as an alternative to ESD should be evaluated in future studies. EMR with h-APC ablation has a fast procedure time, especially when compared with ESD<sup>41, 42</sup>. It has likely an easier and faster learning curve and is most likely associated with fewer complications<sup>42-44</sup>. A 2017 meta-analysis found that 3.1% of lesions treated with ESD in North America resulted in an adverse event requiring surgery<sup>45</sup>. Thus, EMR with h-APC ablation may offer a safe alternative to ESD, with comparable efficacy and better safety profile.

Cold snare EMR has also been used in recent years for the resection of  $\geq 20$  mm polyps. Published studies have shown very low (0–5%) LRRs when resecting SSLs; however, LRRs were found to be high (20%–35%) when adenomas were included in the analysis<sup>46-51</sup>. Studies of cold snare EMR show low rates of intraprocedural (0–3%) and post-procedural (0–4%) bleeding, which is a definite advantage of the technique. However, EMR with h-APC showed lower LRRs and comparable complication rates. EMR with ablation should be the preferred approach for large nonpedunculated adenomas. Future studies should compare cold snare EMR with EMR plus margin ablation and evaluate the outcomes of cold snare EMR combined with margin ablation. It is possible to combine cold snare EMR with systematic thermal margin ablation; however, it is unclear whether this technique will offer any benefits with regard to preventing complications or whether it will yield the low LRRs found across studies combining hot snare EMR with margin ablation<sup>49</sup>. RCTs have been initiated to address these questions (NCT04418843).

However, several limitations should also be acknowledged. First, we did not conduct an RCT comparing recurrence rates of post-EMR h-APC with those in a cohort of patients not receiving adjunctive h-APC. It would be unethical to conduct an RCT with a control cohort without any adjunctive ablative therapy. Therefore, it would be interesting to conduct a single blinded RCT with two groups receiving either h-APC or STSC which are comparable techniques. Since their individual performances reported are very close in

range, a very large sample size of patients would be necessary to observe a significant difference between the two adjunctive therapies. Second, the sample size was relatively small; however, the multicenter nature of the study does improve its generalizability. Third, ten post-EMR sites did not have biopsies taken at the surveillance colonoscopy. This could have underestimated our LRR to 2.2% (2/91, [95% CI 0.27-7.71%]) instead of 2.4% (2/81, [95% CI 0.29-8.24%]).

### 3.2.6 Conclusion

In conclusion, post-EMR h-APC of nonpedunculated polyps  $\geq 20$  mm resulted in very low LRRs. Furthermore, complication rates and especially delayed bleeding rates were very low. Further studies are needed to confirm these results and to evaluate EMR with h-APC for vessel ablation to prevent post-EMR delayed bleeding. Future studies should systematically evaluate standardized EMR with h-APC techniques including prophylactic vessel ablation and compare efficacy and safety with ESD, cold snare EMR, and EMR with STSC.

### 3.2.7 References

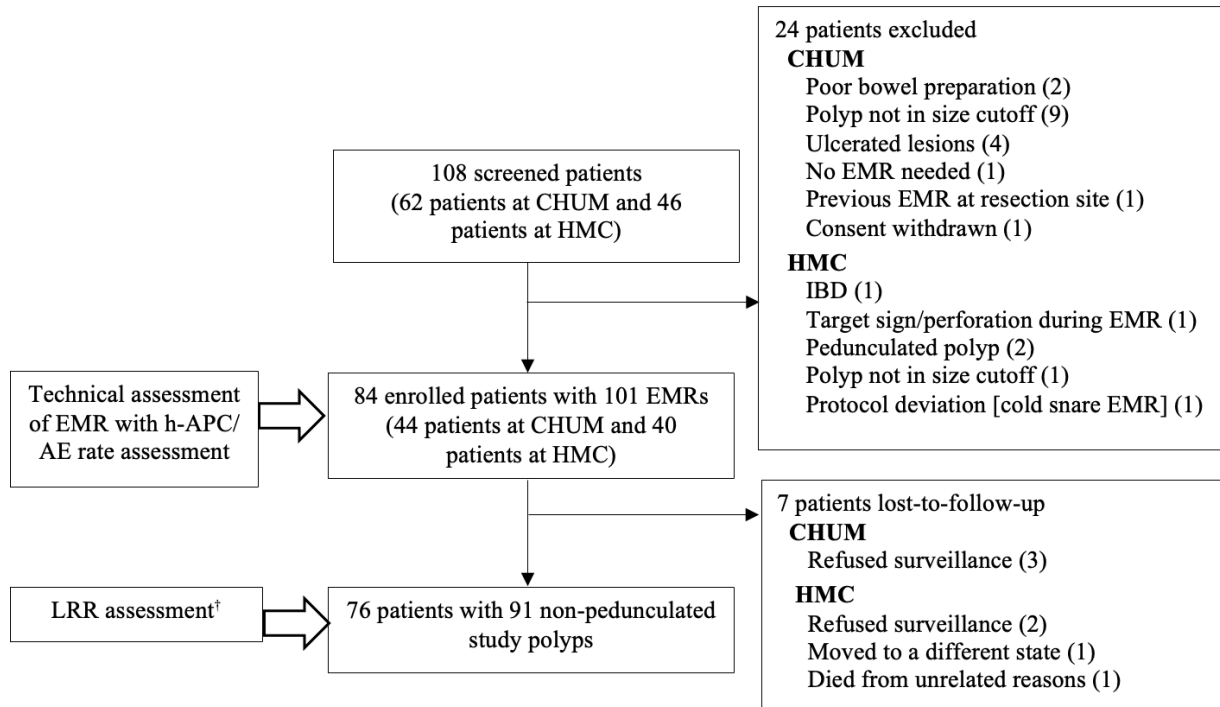
1. Kaltenbach T AJ, Singh R et al. Endoscopic removal of colorectal lesions: recommendations by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Am J of Gastroenterol.* 2020;115:435-64.
2. Yang D OMea. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for Barrett's esophagus and colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1019-28.
3. Ortiz A, Bhargavi P, Zuckerman M, Othman M. Endoscopic mucosal resection recurrence rate for colorectal lesions. *South Med J.* 2014;107(10):615-21.
4. Mannath J S Vea. Polyp recurrence after endoscopic mucosal resection of sessile and flat colonic adenomas. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2289-395.
5. Holmes I KH, Yang DH, et al. Avulsion is superior to argon plasma coagulation for treatment of visible residual neoplasia during EMR of colorectal polyps (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016;84:822-9.
6. Bahin FF PM, Williams SJ, Bourke MJ. Extended endoscopic mucosal resection does not reduce recurrence compared with standard endoscopic mucosal resection of large laterally spreading colorectal lesions. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(6):997-1006.
7. Adachi M, Ryan P, Collopy B, Fink R, Mackay J, Woods R, et al. Adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *The Australian and New Zealand journal of surgery.* 1991;61(6):409-14.
8. Klein A, Tate DJ, Jayasekaran V, Hourigan L, Singh R, Brown G, et al. Thermal Ablation of Mucosal Defect Margins Reduces Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Gastroenterology.* 2019;156(3):604-13 e3.
9. Wehbeh A, Vemulapalli K, Rex D. Snare tip soft coagulation reduces the recurrence rate after EMR of large flat and sessile colonic adenomas. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2020;91(6):AB470.
10. Estifan E, Cavanagh Y, Grossman M. Hybrid Argon Plasma Coagulation for treatment of gastric intestinal metaplasia. *Cureus.*12(3):e7427.
11. von Elm E, Altman D, Egger M, al. e, al e. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet.* 2007;370:1453-7.
12. ASGE Standards of Practice Committee; Anderson MB-M, T.; Gan, SI.; Appalaneni, V.; Banerjee, S.; Cash, BD.; Fisher, L.; Harrison, ME.; Fanelli, RD.; Fukami, N.; Ikenberry, SO.; Jain, R.; Khan, K.; Krinsky, ML.; Lichtenstein, DR.; Maple, JT.; Shen, B.; Strohmeyer, L.; Baron, T.; Dornitz, JA. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2009;70(6):1060-70.
13. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:S3-43.
14. Kudo S LR, Allen JI, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. . *Gastrointest Endosc.* 2008;68:S3-47.
15. Moss A WS, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, et al. . Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut.* 2015;64(1):57-65.

16. Moss A BM, Williams SJ, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140:1909-18.
17. Pohl H GI, Moyer MT, et al. Clip Closure Prevents Bleeding After Endoscopic Resection of Large Colon Polyps in a Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2019.
18. Jass JR, SOBIN L. *Histological typing of intestinal tumours*: Springer Science & Business Media; 2012.
19. Levin B LD, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134:1570-95.
20. Cha JM, Lim KS, Lee SH, Joo YE, Hong SP, Kim TI, et al. Clinical outcomes and risk factors of post-polypectomy coagulation syndrome: A multicenter, retrospective, case-control study. *Endoscopy*. 2013(3):202-7.
21. Masci E, Viale E, Notaristefano C, Mangiavillano B, Fiori G, Crosta C, et al. Endoscopic mucosal resection in high- and low-volume centers: A prospective multicentric study. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(10):3799-805.
22. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, et al. Effects of Blended (Yellow) vs Forced Coagulation (Blue) Currents on Adverse Events, Complete Resection, or Polyp Recurrence After Polypectomy in a Large Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;159(1):119-28 e2.
23. Rodríguez Sánchez J, Uchima Koecklin H, González López L, Cuatrecasas M, de la Santa Belda E, Olivencia Palomar P, et al. Short and long-term outcomes of underwater EMR compared to the traditional procedure in the real clinical practice. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(7):543-9.
24. Chandan S, Facciorusso A, Ramai D, Deliwala S, Mohan B, Kassab L, et al. Snare tip soft coagulation (STSC) after endoscopic mucosal resection (EMR) of large (>20 mm) non pedunculated colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2022;10(1):E74-E81.
25. Sidhu M, Shahidi N, Gupta S, Desomer L, Vosko S, Arnout van Hattem W, et al. Outcomes of Thermal Ablation of the Mucosal Defect Margin After Endoscopic Mucosal Resection: A Prospective, International, Multicenter Trial of 1000 Large Nonpedunculated Colorectal Polyps. *Gastroenterology*. 2021;161(1):163-70.e3.
26. Kandel P, Werlang ME, Ahn IR, Woodward TA, Raimondo M, Bouras EP, et al. Prophylactic Snare Tip Soft Coagulation and Its Impact on Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Dig Dis Sci*. 2019;64(11):3300-6.
27. Raju GS, Lum P, Abu-Sbeih H, Ross WA, Thirumurthi S, Miller E, et al. Cap-fitted endoscopic mucosal resection of  $\geq 20$  mm colon flat lesions followed by argon plasma coagulation results in a low adenoma recurrence rate. *Endosc Int Open*. 2020;8(2):E115-E21.
28. Tate D, Bahin F, Desomer L, Sidhu M, Gupta V, Bourke M. Cold-forceps avulsion with adjuvant snare-tip soft coagulation (CAST) is an effective and safe strategy for the management of non-lifting large laterally spreading colonic lesions. *Endoscopy*. 2018;50(1):52-62.
29. Hwang J, Konda V, Abu Dayyeh B, Chauhan S, Enestvedt B, Fujii-Lau L, et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:215-26.

30. Moss A, Bourke M, Williams S, Hourigan L, Brown G, Tam W, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1909-18.
31. Burgess N, Hourigan L, Zanati S, Brown G, Singh R, Williams S, et al. Risk Stratification for Covert Invasive Cancer Among Patients Referred for Colonic Endoscopic Mucosal Resection: A Large Multicenter Cohort. *Gastroenterology*. 2017;153(3):732-42.
32. Hirasawa K, Sato C, Makazu M, Kaneko H, Kobayashi R, Kokawa A, et al. Coagulation syndrome: delayed perforation after colorectal endoscopic treatments. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7:1055–61.
33. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Anastasiadis S, Georgakis N, Xanthis A, et al. A retrospective comparative study of argon plasma versus polypectome snare tip coagulation: effect on recurrence rate after resection of large laterally spreading type lesions. *Annals of gastroenterology*. 2019;32(2):178–84.
34. Panos M, Koumi A. Argon plasma coagulation in the right and left colon: safety – risk profile of the 60W – 1.2 l/min setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;49:632 – 41.
35. Tsiamoulos Z, Bourikas L, Saunders B. Endoscopic mucosal ablation: a new argon plasma coagulation/injection technique to assist complete resection of recurrent, fibrotic colon polyps (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;75(2):400-4.
36. Heitman S, Tate DJ, Bourke MJ. Optimizing Resection of Large Colorectal Polyps Current Treatment Options in *Gastroenterology*. 2017;15(1):213–29.
37. Yue W, Liu Y, Huang J, Jiang X, Liu J. Colorectal laterally spreading tumours : subtype evaluation by EUS and BLI and outcome of ESD. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(1):19-26.
38. Jung Y, Kim JW, Byeon JS, Koo HS, Boo SJ, Lee J, et al. Factors Predictive of Complete Excision of Large Colorectal Neoplasia Using Hybrid Endoscopic Submucosal Dissection: A KASID Multicenter Study. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2773-9.
39. Repici A, Hassan C, Pagano N, Rando G, Romeo F, Spaggiari P, et al. High efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal laterally spreading tumors larger than 3 cm. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(1):96-101.
40. Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, Ngamruengphong S, Aadam AA, Othman MO, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in North America: A Large Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2317-27 e2.
41. Hoffman A, von Heesen M, Kollmar O, Kiesslich R. Endoscopic Resection Techniques. *Visceral Medicine* 2017;33:285-94.
42. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. 2015;81(3):583-95.
43. Yang D, Perbtani YB, Wang Y, Rumman A, Kumta NA, DiMaio CJ, et al. Evaluating learning curves and competence in colorectal EMR among advanced endoscopy fellows: a pilot multicenter prospective trial using cumulative sum analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(3):682-90.
44. Rajendran A, Pannick S, Thomas-Gibson S, Oke S, Anele C, Sevdalis N. Systematic literature review of learning curves in colorectal polyp resection techniques in lower gastrointestinal endoscopy. *Colorectal Disease*. 2020;22(9):1085-100.

45. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):74-86 e17.
46. Piraka C, Saeed A, Waljee AK, Pillai A, Stidham R, Elmunzer BJ. Cold snare polypectomy for non-pedunculated colon polyps greater than 1 cm. *Endosc Int Open*. 2017;05(03):E184-E9.
47. Huh CW, Kim JS, Choi HH, Maeng IS, Jun S-Y, Kim B-W. Jumbo biopsy forceps versus cold snares for removing diminutive colorectal polyps: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019.
48. Mangira D, Cameron K, Simons K, Zanati S, LaNauze R, Raftopoulos S, et al. Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps  $\geq 20$  mm (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(6):1343-52.
49. van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, et al. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut*. 2021;70(9):1691.
50. Suresh S, Zhang J, Ahmed A, Abu Ghanimeh M, Elbanna A, Kaur R, et al. Risk factors associated with adenoma recurrence following cold snare endoscopic mucosal resection of polyps  $\geq 20$  mm: a retrospective chart review. *Endosc Int Open*. 2021;09(06):E867-E73.
51. Kimoto Y, Sakai E, Inamoto R, Kurebayashi M, Takayanagi S, Hirata T, et al. Safety and Efficacy of Cold Snare Polypectomy Without Submucosal Injection for Large Sessile Serrated Lesions: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.

**Figure 1. Patient Enrollment Flowchart (h-APC EMR study)**



CHUM: Montreal University Medical Center

HMC: Hershey Medical Center

IBD: Inflammatory bowel disease

<sup>†</sup>For the LRR assessment, 80 post-EMR sites had a visual and biopsy assessment, 10 had only a visual assessment and 1 was assessed in the hemicolectomy specimen.

**Table 1.** Patient characteristics (h-APC EMR study)

<b>Patients, n</b>	<b>84</b>
Age, median (IQR) [range], years	66.3 (10.3) [18-89]
BMI, median (IQR)*, kg/m <sup>2</sup>	27.4 (8)
Male sex, n (%)	45 (53.6)
ASA physical status class, n (%)	
I	13 (15.5)
II	53 (63.1)
III	18 (21.4)
<b>Adequate bowel preparation, n (%)<sup>1</sup></b>	<b>73 (86.9)</b>

BMI, body mass index; IQR, interquartile range; ASA, American Society of Anesthesiologists; LST, laterally spreading tumor.

<sup>1</sup>Boston Bowel Preparation Scale score  $\geq 6$ .

**Table 2.** Procedural outcomes of endoscopic mucosal with hybrid argon plasma coagulation (h-APC EMR)

<b>Technical success, n (%) *</b>	<b>101 (100)</b>
Adequacy of lifting after submucosal injection, n (%)	
Complete polyp lifting	79 (78)
Partial polyp lifting	14 (14)
No lifting	8 (8)
En bloc resection, n (%)	6 (6)
Piecemeal resection, n (%)	95 (94)
<b>Procedure duration, median (IQR), [range] minutes</b>	
EMR	15 (13.8) [3-98]
h-APC ablation	4 (3) [1-16]
<b>Post-EMR h-APC surface ablation<sup>1</sup>, n (%)</b>	
Complete surface ablation	19 (20)
Partial surface ablation	53 (58)
No surface ablation	18 (21)
<b>Time to first surveillance colonoscopy, median (IQR), [range] months</b>	<b>6 (4) [4-13]</b>

EMR, endoscopic mucosal resection; h-APC, hybrid argon plasma coagulation.

<sup>1</sup>All patients received complete margin ablation post-EMR. In addition, some post-EMR defects' surface were ablated with the same h-APC technique. One value is missing for one polyp.

\*One cold snare EMR deviation was excluded from the final analysis.



**Table 3.** Post-EMR h-APC outcomes of cancer cases

Cancer case	Location	Size (mm)	Paris classification	Histopathology EMR	T stage (EMR)	Treatment	Surgery specimen
1	Rectum	40 x 35	Is + IIa + IIc	TVA with HGD and adenocarcinoma	T1sm	TAMIS, Negative CT scan	T0
2	Descending	60 x 60	Isp + Is + IIa	TA with adenocarcinoma	IMC	Control colonoscopy normal; Negative CT scan	NA
3	Transverse	30 x 25	IIc	Adenocarcinoma	IMC	Surgery; Negative CT scan for metastasis	T0; N0 (0/18)
4	Ascending	50 x 50	IIa	TVA with HGD and adenocarcinoma	IMC	Control colonoscopy normal; Negative CT scan	NA
5	Sigmoid	35 x 28	Is + IIa	Adenocarcinoma	T1sm2	Surgery; Negative CT scan for metastasis	T0; N0 (0/13)
6	Caecum	55 x 55	Is	Adenocarcinoma	IMC	Surgery; Negative CT scan for metastasis	T0; N0 (0/35)

T stage: Depth of invasion; T1sm: Tumor invades submucosa without evident disruption and with entire thickness of submucosa stripe preserved; T0: no evidence of primary tumor; IMC: Intramucosal carcinoma; T1sm2: Tumor invades of less than 1 mm of preserved submucosa; TAMIS: Transanal minimally invasive surgery; N0: No regional lymph node metastases.

**Supplementary table 1.** Additional polyp characteristics

<b>Polyps, n</b>	<b>101</b>
<b>Paris classification, n (%)</b>	
Isp	1 (1)
Isp+Is+Iia	1 (1)
Is	13 (13)
Is+IIa	11 (11)
IIa	54 (54)
IIa+IIb	1 (1)
IIb	2 (2)
Is+IIc	1 (1)
IIc	7 (7)
IIa+IIc	8 (8)
Is+IIa+IIc	2 (2)
<b>Histology, n (%)</b>	
<b>Adenomas</b>	<b>52 (51.5)</b>
Tubular adenomas (TA)	23 (23)
Villous adenomas (VA)	5 (5)
Tubulovillous adenomas (TVA)	24 (24)
High grade dysplasia (HGD)	16 (16)
TA HGD	5 (31.3)
VA HGD	1 (6.3)
TVA HGD	10 (62.5)
<b>Sessile serrated lesions</b>	<b>27 (27)</b>
<b>Cancer</b>	<b>6 (6)</b>
<b>LST, n (%)</b>	
Granular homogeneous type	54 (54)
Granular mixed type	19 (19)
Nongranular	10 (10)
Serrated appearance type	17 (17)
Unable to classify	1 (1)

**Supplementary table 2.** Polyps with and without recurrence after endoscopic mucosal resection with hybrid argon plasma coagulation

	Polyps without local recurrence	Polyps with local recurrence	P value
<b>All polyps (n = 91)</b>	89 (97.8)	2 (2.2) [95% CI 0.27-7.71%]	
Biopsy-confirmed recurrence, n (%)	0 (0)	2 (100)	
<b>Maximum size, n (%) [95% CI]</b>			
20–30 mm, n=50	49 (98) [89.40-99.95%]	1 (2) [0.05-10.65%]	0.137
31–40 mm, n=21	21 (100) [83.90-100%]	0 (0) [0.0-16.11%]	
41–50 mm, n=13	13 (100) [75.29-100%]	0 (0) [0.00-24.7%]	
≥51 mm, n=7	6 (85.7) [42.13-99.63%]	1 (14.3) [0.36-57.87%]	
<b>Histology, n (%) [95% CI]</b>			
Adenomatous polyps (n = 59)	58 (98.3) [90.91-99.95%]	1 (1.7) [0.04-9.08%]	0.766
Sessile serrated lesions (n = 26)	25 (96.2) [80.36-99.90%]	1 (3.8) [0.09-19.63%]	
Cancer (n=6)	6 (100) [54.07-100%]	0 (0) [0.00-0.46%]	
<b>Location<sup>1</sup>, n (%) [95% CI]</b>			
Proximal (n = 75)	74 (98.7) [92.80-99.97%]	1 (1.3) [0.034-7.21%]	0.223
Distal (n = 16)	15 (93.75) [69.80-99.84%]	1 (6.25) [0.16-30.23%]	
<b>Scope difficulty, n (%) [95% CI]</b>			
None/minor (n=46)	45 (97.8) [88.47-99.95%]	1 (2.2) [0.06-11.53%]	0.092
Moderate (n=37)	37 (100) [90.51-100%]	0 (0) [0.00-9.49%]	
Severe (n=8)	7 (87.5) [47.35-99.68%]	1 (12.5) [0.32-52.65%]	
<b>Adequacy of lifting after submucosal injection, n (%) [95% CI]</b>			
Complete lifting (n=72)	71 (98.6) [92.50-99.96%]	1 (1.4) [0.04-7.59%]	0.290
Partial lifting (n=12)	11 (91.7) [61.52-99.79%]	1 (8.3) [0.21-38.48%]	
No lifting (n=7)	7 (100) [59.04-100%]	0 (0) [0.00-40.96%]	
<b>Resection type, n (%) [95% CI]</b>			
Piecemeal (n=86)	84 (97.7) [91.85-99.72%]	2 (2.3) [0.28-8.14%]	0.730
En bloc (n=5)	5 (100) [47.81-100%]	0 (0) [0.00-52.18%]	
<b>h-APC surface ablation<sup>2</sup>, n (%) [95% CI]</b>			
Complete ablation (n=18)	18 (100) [81.47-100%]	0 (0) [0.00-18.53%]	0.490
Partial ablation (n=53)	51 (96.2) [87.02-99.54%]	2 (3.8) [0.46-12.9%]	
No ablation (n=19)	19 (100) [82.35-100%]	0 (0) [0.00-17.65%]	

<sup>1</sup>Distal colon = descending to rectum, Proximal = caecum to splenic flexure

<sup>2</sup>h-APC, hybrid argon plasma coagulation.



## Chapitre 4 – Discussion

Comme il l'a été mentionné ci-haut, il existe plusieurs méthodes différentes pour réséquer des polypes en fonction de la taille, la morphologie et l'invasion des polypes dans le côlon en question. Pour les polypes mesurant entre 4-20 mm, le CSP a récemment connu une popularité accrue en raison de son profil de sécurité favorable, les directives américaines et européennes actuelles recommandent dans de nombreux cas son utilisation par rapport au HSP ou aux pinces à biopsie froides (182, 183). De nombreuses études ont évalué les IRRs post-CSP standard avec des taux variables rapportés de 7 à 30% pour différentes tailles de polypes (184-189). Une méta-analyse récente a révélé un IRR de 17.3% [95% CI 14.3–20.3] pour des polypes mesurant entre 1-20 mm ce qui était similaire aux IRRs post-HSP (190). L'IRR reste donc élevé dans la littérature et pourrait contribuer aux cas de CCR d'intervalle. Plusieurs études attribuent 20% à 30% du CCR d'intervalle à une résection incomplète et aux cas de CCR d'intervalle se produisant souvent à des sites antérieurs de polypectomie (191-196). Cependant, il n'existe pas de consensus clair ni de standardisation pour certaines méthodes de polypectomie telles que la CSP-SI pour les polypes non-pédonculés mesurant entre 4-20 mm.

Pour les polypes larges non-pédonculés, la méthode recommandée par les directives américaines et européennes est l'EMR pour la résection de polypes non-pédonculés  $\geq 20$  mm (182, 183). Cependant, la récurrence de CRC post-EMR (15%) rapportée par plusieurs études reste élevée (197-203). Au sujet de la coagulation post-EMR, deux essais contrôlés randomisés (ECR) ont démontré une efficacité significative de la STSC dans la réduction de la récurrence de polypes colorectaux de grande taille, de 5% à 21%, par rapport au groupe témoin (204, 205). Depuis quelques années, la coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC) a gagné en popularité dans la pratique médicale. En plus de l'ablation locale des marges, et dans certains cas de la surface de résection, cette méthode aide à prévenir les brûlures transmurales potentielles à l'aide de son injection sous-muqueuse. À l'heure actuelle, il n'y a que deux études rétrospectives ayant rapporté les taux de récurrence post-EMR en conjonction avec le h-APC et l'APC (206, 207).

Les objectifs de ce mémoire étaient de valider, préciser et contribuer à la standardisation des méthodes émergentes suivantes :

- (1) La polypectomie à collet froid en conjonction avec une injection sous-muqueuse (CSP-SI) pour les polypes non-pédunculés mesurant entre 4-20 mm,
- (2) La résection endoscopique mucosale en conjonction avec la coagulation du plasma à l'argon hybride (h-APC) pour les polypes non-pédunculés  $\geq 20$  mm.

#### 4.1 Discussion générale de l'étude CSP-SI

Dans un premier temps, avec la rareté des résultats sur l'efficacité et la performance de la technique CSP-SI pour les polypes non-pédunculés mesurant entre 4-20 mm, nous avons réalisé une étude prospective sur la technique CSP-SI avec une injection sous-muqueuse commerciale ; cet article est présenté au **Chapitre 2**. Notre étude précédente, au design et à la taille similaires, menée par notre groupe de recherche a montré un IRR élevé de 19% suite à la polypectomie CSP sans injection de polypes colorectaux mesurant entre 4-20 mm. L'hypothèse de notre présente étude était que la technique CSP-SI pouvait potentiellement réduire l'IRR à 8.5% pour démontrer une supériorité cliniquement significative de la technique CSP-SI par rapport au CSP seul. Comme détaillé dans l'article scientifique du **Chapitre 2**, il a été possible d'observer un IRR 3.8% [7/183 ; IC à 95% 1.6–7.7%] avec la technique CSP-SI. Cela résultat semble plus bas que l'IRR de 19% notre étude préliminaire étudiant la technique CSP seule. Les facteurs associés à l'IRR post CSP-SI étaient l'histopathologie du polype, la facilité de résection, et le niveau d'expérience de l'endoscopiste.

Avec la littérature actuelle montrant des IRRs post-CSP EMR de polypes mesurant 6-10 mm et 6-20 mm variant entre 5.9% et 7.2% plus élevés que le nôtre (3.8%) (208, 209). Une étude a montré un IRR élevé de 36.2% post CSP-SI cependant l'injection utilisée était le glycérol (210). En effet, l'agent de soulèvement de la sous-muqueuse a un rôle important dans la qualité de la résection. Comme présenté dans au **Chapitre 2**, la combinaison d'une résection étendue CSP en conjonction avec une injection sous-muqueuse commerciale a contribué à nos résultats encourageants dans notre étude. Un seul essai randomisé contrôlé récent a comparé les techniques CSP, CS-EMR, HSP et HSP-EMR pour la résection de 286 polypes non-pédunculés mesurant 6-15 mm. Leurs

résultats montraient des IRRs bas et une non-infériorité du CSP par rapport aux autres techniques de polypectomie. Cependant, contrairement à notre étude il n'y avait aucune standardisation des polypectomies. C'est-à-dire que les endoscopistes avaient le choix entre une multitude de types de collets froids ou chauds et d'injection sous-muqueuse alors que dans notre étude il n'y avait qu'un seul type de collet froid et d'injection sous-muqueuse commerciale.

L'histopathologie des polypes était significativement associée à l'IRR, les SSL ayant un IRR significativement plus élevé (16,0%) par rapport aux adénomes (1,6%) ou aux polypes hyperplasiques (3,4%) (RC 12,11, [IC à 95% 2,10-71,20];  $p = 0,016$ ). Cette découverte peut s'expliquer par les caractéristiques indéfinies de la surface de bordure des SSL qui conduisent à des IRRs plus fréquents (96). Notre résultat est très intéressant car il n'existe pas assez de données au sujet de l'IRR post-CSP des polypes SSLs mesurant 1-20 mm dans la littérature actuelle. Pour les polypes SSLs, le peu d'études actuelles ont démontré des IRRs variant entre de 2% et 44. 3%, lorsque des endoscopistes experts et non-experts respectivement, performaient le CSP sur des polypes mesurant 10-20 mm (211, 212). Notre étude a démontré une grande efficacité pour les polypes mesurant entre 4-20 mm et une efficacité modérée pour SSLs. Les endoscopistes pourraient éventuellement considérer cette technique pour éradiquer les IRRs des polypes SSLs mais autres études doivent être effectuées pour confirmer la technique optimale pour la résection SSL.

Dans notre étude, les endoscopistes expérimentés avec la technique EMR avaient un IRR statistiquement significativement plus faible (2,1 vs 10,5%) (RC 5,8 [IC à 95% 1,30-25,40]) ( $p = 0,021$ ), avec un IRR modéré pour les SSL par rapport à la littérature lorsque les endoscopistes experts et non experts sont combinés (16,0%). Des études antérieures ont démontré que le niveau d'expérience des endoscopistes effectuant d'autres procédures de polypectomie (c.-à-d. EMR) affecte de manière significative l'IRR. Les endoscopistes spécialisés et expérimentés ont obtenu une plus grande complétion de résection que les endoscopistes non spécialistes et les stagiaires (213-215). Outre le niveau d'expérience, nous avons également observé que les endoscopistes effectuant le plus de polypectomies dans notre étude avaient des IRRs les plus faibles et les ADRs les plus élevés.

La technique CSP-SI a été techniquement réussie dans 97,5% avec seulement 2,5% conversions au HSP et 1% de déviation au HSP. De manière générale, la CSP-SI était considérée comme facile dans 90.3% des cas. La difficulté de performance du CSP-SI avait des IRRs statistiquement significativement plus élevés par rapport à la facilité de performance (18,2 vs 2,9%) (RC 7,47 [IC à 95% 1,28-43,75]; p = 0,026).

Concernant les effets adverses, CSP a montré des IPB plus élevés que la HSP cependant le taux de saignements retardés était plus bas avec la CSP comparativement à la HSP (209, 216-218). De la même manière qu'une étude comparant le C-EMR et l'EMR conventionnel avec des polypes de >20 mm, nous avons aussi trouvé un taux de saignement retardé faible (6.3% vs 5.1 %) mais aucune perforation (0% vs 0.6%) avec la CSP-SI.

#### 4.1.2 Forces de l'étude CSP-SI

À notre connaissance, très peu d'études ont rapporté l'IRR suite à la CSP-SI dans 4-20 mm et aucune étude n'a rapporté sur l'utilisation de la substance injectable sous-muqueuse en gel. Le rapport granulaire de la taille des polypes et de l'histologie est une force de notre étude. L'inclusion d'endoscopistes expérimentés et non expérimentés avec la technique EMR est une force supplémentaire et améliore sa généralisabilité à la pratique endoscopique de routine. Notre étude a cependant plusieurs limites, les endoscopistes non expérimentés ont contribué relativement moins de polypectomies à l'étude.

#### 4.1.3 Limites de l'étude CSP-SI

En raison de la plus petite taille de notre échantillon, l'impact de certaines variables sur l'IRR (e. g., emplacement du polype, catégorie de taille du polype) n'a pas pu être confirmé en raison de l'insignifiance statistique. Notre enquête n'a pas été alimentée pour détecter la variation des IRR entre les cinq endoscopistes, ce qui n'a pas permis de voir un impact clair de cette variable sur l'IRR. La nature monocentrique de l'étude pourrait limiter sa généralisabilité et des ECRs plus importants sont nécessaires pour comparer le CSP et le CSP avec tout agent sous-muqueux afin d'évaluer l'impact de l'injection sur l'IRR.



## 4.2 Discussion générale EMR h-APC

Dans un deuxième temps, avec la rareté des résultats sur la h-APC post-EMR nous avons réalisé une étude multicentrique prospective sur le taux de récurrence pour les polypes non-pédonculés  $\geq 20$  mm ; cet article est présenté au **Chapitre 3**. L'hypothèse de notre présente étude est que la technique EMR l'ablation h-APC des marges résulteraient à un LRR de 5% et moins. Comme détaillé dans l'article scientifique du **Chapitre 3**, il a été possible d'observer un LRR de 2.2% (2/91, [95% CI 0.27-7.71%]) ce qui est une réduction de la récurrence par rapport à la littérature.

En plus d'un LRR bas (2.2%), nous avons vu une tendance non statistiquement significative de LRRs plus élevées pour les polypes les plus larges et les histopathologies de type SSL comparativement aux adénomes. Ces résultats semblent indiquer que l'ablation h-APC post-EMR diminuent les LRRs par rapport aux LRRs s'échelonnant entre 15% et 20% post EMR conventionnel sans ablation systématique (204, 219-221). La méthode d'ablation la plus rapportée dans la littérature est la STSC. Cependant celle-ci avait une large échelle de LRR variant entre 1.4% et 12% (204, 222, 223). Une étude rétrospective sur le LRR de polypes non-pédonculés post-EMR APC a montré une récurrence de 5%. Toutes les études rapportent que l'ablation thermal post-EMR est efficace pour la réduction de la récurrence des polypes non-pédonculés. Nos résultats corroborent et ajoutent à la littérature actuelle sur la réduction des LRRs recommandable de la technique EMR en conjonction avec l'ablation h-APC.

À la discrétion de l'endoscopiste, celui-ci pouvait ablater les surfaces post-EMR en plus de l'ablation obligatoire des marges selon le protocole. Nous avons observé des LRRs différents entre les polypes ayant eu une ablation complète (i.e., ablation de la surface et des marges) et ceux ayant eu une ablation partielle (i.e., ablation des marges uniquement) (0% vs. 3.8%). Il est possible que l'ablation complète aurait pu diminuer d'avantage le LRR obtenu. Il n'existe pas de consensus clair au sujet de la technique EMR h-APC que les endoscopistes devraient employer pour des polypes  $\geq 20$  mm. C'est pourquoi notre étude offre des pistes supplémentaires pour le développement d'une technique standardisée efficace pour réduire les LRRs.

Comme rapporté dans la méthodologie du **Chapitre 3**, l'évaluation des marges de notre protocole peut avoir joué un rôle important dans le LRR obtenu. Une étude multicentrique comparant l'EMR

standard et l'EMR étendue (*wide-field*) (11,7% vs. 10,1%,  $p=0,15$ ) a montré des LRRs élevés non différents suite à l'évaluation visuelle uniquement des marges post-EMR (202). Cela aurait potentiellement eu une certaine responsabilité dans les LRRs élevés. C'est-à-dire qu'il aurait pu y avoir des résidus microscopiques de polypes non visibles au site post-EMR que seul l'ablation peut éliminer. L'ablation des marges post-EMR semblent donc essentielle afin d'éradiquer ces résidus.

Au niveau technique, h-APC était un succès dans 100% des cas cependant 8% des polypes ne pouvaient pas être surélevés à l'aide de l'injection sous-muqueuse à haute pression. Contrairement aux autres études, nous avons trouvé qu'il n'y avait qu'un seul adénocarcinome qui n'avait pas pu être surélevé sur les 8 lésions en question. Nous n'avons donc pas trouvé que la non-surélévation du polype à la suite de l'injection était un indicateur de présence d'un adénocarcinome. Avec le taux de récurrence de 0% pour les cancers primaires (i.e., sans métastase des nodules lymphatiques ou métastase distante), notre étude renforce que l'ablation h-APC locale peut potentiellement éradiquer le cancer colorectal de stade précoce. Dans le cadre d'essais cliniques à larges cohortes, il sera possible de confirmer ou non l'effet thérapeutique de l'ablation pour l'élimination des cancers colorectaux précoces (204, 207, 222).

Nos résultats montrent que cette nouvelle procédure est sécuritaire avec des taux d'IPB (13.1%) et de saignements retardés (2.4%) comparables à ceux post-STSC (204, 219-221). Les endoscopistes avaient peu recours aux clips prophylactiques dû à la grande taille des polypes. Le syndrome post-polypectomique n'a pas été observé chez les patients ce qui est très bas comparativement aux autres techniques (i.e., EMR standard, STSC ou APC) (207, 224-227).

En comparant avec d'autres méthodes utilisées pour éradiquer les larges polypes telles que l'ESD, il a été possible de voir que celle-ci résultait en un bas LRR s'échelonnant entre 1% et 3.7% (228-232). Cependant, elle consomme plus de temps et est plus difficile d'exécution comparativement à nos résultats avec l'EMR h-APC. De plus, la courbe d'apprentissage de l'ESD a été rapportée comme étant plus longue et les effets adverses menant à la chirurgie plus importante qu'avec notre technique proposée (233-236). Dans le cas de l'EMR à froid pour les polypes  $\geq 20$  mm, le LRR est semblable (0-5%) pour les SSLs mais relativement élevé pour les adénomes (20-35%) et les effets adverses plus élevés que l'EMR avec h-APC (237-242).

#### 4.2.2 Forces de l'étude EMR h-APC

Cette étude a plusieurs forces notables. Premièrement, cette étude est que nous avons pu étudier une technique novatrice de résection de polypes larges non-pédonculés. Deuxièmement, le LRR trouvé est de 2.2% est bien en-dessous du LRR de 5% que nous avons envisagé avec cette méthode. Troisièmement, c'est la première étude prospective multicentrique incluant un suivi systématique. Finalement, la nature multicentrique de celle-ci a permis d'améliorer la généralisation de nos résultats dans la pratique endoscopique.

#### 4.2.3 Limites de l'étude EMR h-APC

La taille limitée de 91 polypes éligibles à l'EMR h-APC n'a pas permis d'observer l'impact statistiquement significatif des facteurs spécifiques (e.g., la taille des polypes, l'histopathologie, le segment du polype) sur le taux de récurrence locale. Notre étude non-randomisée et ni contrôlée n'a pas comparé deux groupes ayant subi l'EMR h-APC avec un autre groupe n'ayant pas subi l'ablation post-EMR. Mais étant donné que l'ablation post-résection a des taux de récurrence plus bas que sans l'ablation, dans un ECR potentiel chaque groupe devra obligatoirement avoir accès à l'ablation post-résection pour des raisons éthiques. Comme il a été détaillé dans le **Chapitre 3**, notre LRR aurait pu être sous-estimé en raison des 10 sites post-EMR n'ayant pas eu de prélèvement de biopsies à la coloscopie de suivi. Le LRR rapporté avec les 10 sites post-EMR aux biopsies manquantes est de 2.2% (2/91, [95% CI 0.27-7.71%]) au lieu de 2.4% (2/81, [95% CI 0.29-8.24%]) sans les biopsies manquantes.

## Chapitre 5 – Études futures

Dans des études futures, il serait intéressant d'effectuer des études ECRs permettant de d'évaluer davantage l'impact des facteurs tels que le niveau expérience des endoscopistes (e.g., expérimenté vs médecin résident), le type d'injection sous-muqueuse employée avant la résection (e.g., injection commerciale vs eau saline normale ou sans injection) et outils de résection utilisés (e.g., collet de polypectomie froid vs collet polypectomie chaud). Il pourrait également être intéressant d'évaluer l'impact de l'injection sous-muqueuse commerciale sur l'intégrité histopathologique des biopsies de marge après la CSP-SI et les cellules muqueuses injectées avec le gel.

Pour l'étude h-APC EMR, bien qu'il s'agisse d'une étude multicentrique, la cohorte était relativement petite. Par conséquent, d'autres études d'ECR dans des cohortes plus importantes confirmeraient nos résultats et augmenteraient sa généralisation. Étant donné que nous n'avons pas évalué les résultats du h-APC pour l'ablation des vaisseaux sanguins afin de prévenir les saignements retardés post-EMR, des études futures pourraient aborder ce problème. Cela permettrait aussi de confirmer les autres avantages de la coagulation h-APC sur l'incidence d'un tel effet indésirable. Il serait intéressant d'effectuer un essai randomisé contrôlé, en simple aveugle, comparant deux groupes recevant soit le traitement EMR avec ablation h-APC ou l'EMR avec une ablation STSC. Comme les LRRs de ces deux méthodes d'ablation sont similaires, il faudra une grande taille d'échantillon afin de voir une différence significative. Les études de type ECR futures devraient systématiquement évaluer l'EMR standard avec les techniques d'ablation telles que le h-APC, y compris l'ablation prophylactique des vaisseaux, et comparer l'efficacité et l'innocuité avec l'ESD, l'EMR à collet froid et l'EMR standard avec le STSC.

## Chapitre 6 – Conclusion

La technique CSP assistée par l'injection sous-muqueuse a entraîné de faibles taux d'événements indésirables et un IRR faible de 3,8 % pour les polypes non-pédonculés par rapport aux données publiées pour d'autres techniques de polypectomie. Un IRR plus élevé de 16% a été observé pour les SSL par rapport aux autres histopathologies. Une résection incomplète se produisait plus fréquemment lorsque la polypectomie était jugée facile. De faibles IPB légers et retardés ont été observés, mais avec un besoin peu fréquent de traitement ou de mise en place de clip prophylactique.

L'ablation h-APC post-EMR de polypes non-pédonculés  $\geq 20$  mm a entraîné des LRRs très faibles. De plus, les taux de complications et surtout les taux de saignements retardés étaient très faibles.

## Références bibliographiques

1. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):596-608.
2. Muto T, Bussey HJR, BC. M. The evolution of cancer of colon and rectum. *Cancer.* 1975;36:2251-70.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *American Cancer Society.* 2021;71:209-49.
4. Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, Louzado C, Shaw A, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ.* 2020;192(9):199-205.
5. Société Canadienne du Cancer: Statistiques sur le cancer colorectal. 2021.
6. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, JH B. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(10):1259–64.
7. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):385-91.
8. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology.* 2005;129:34-41.
9. Huang Y, Gong W, Su B, Zhi F, Liu S, B. J. Risk and cause of interval colorectal cancer after colonoscopic polypectomy. *Digestion.* 2012;86:148-54.
10. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, al. e. Colorectal cancers soon after colonoscopy: A pooled multicohort analysis. *Gut.* 2014;63:949-56.
11. le Clercq CMC, Bouwens MWE, Rondagh EJE, al. e. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: A population-based study. *Gut.* 2014;63:957-63.
12. Robertson D, Lieberman D, Winawer SJ, al. e. Interval cancer after total colonoscopy: results from a pooled analysis of eight studies. *Gastroenterology.* 2008;134:111-2.
13. Pohl H, DJ. R. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:858-64.
14. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017;49(3):270-97.
15. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, al. e. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1795-803.
16. Lund M, Trads M, Njor SH, al. e. Quality indicators for screening colonoscopy and colonoscopist performance and the subsequent risk of interval colorectal cancer: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2017.
17. Penz D, Ferlitsch A, Waldmann E, al. e. Impact of adenoma detection rate on detection of advanced adenomas and endoscopic adverse events in a study of over 200,000 screening colonoscopies. *Gastrointest Endosc.* 2019.

18. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):904-14.e12.
19. American Cancer Society. About Colorectal Cancer: Key Statistics for Colorectal Cancer. 2021.
20. Siegel RL, Miller KD, A. J. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30.
21. John Hopkins Medicine. Sporadic (Nonhereditary) Colorectal Cancer: Introduction. 2013.
22. Simon MS, Thomson CA, Pettijohn E, al. e. Racial differences in colorectal cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1368-78.
23. Augustus GJ, NA. E. Colorectal Cancer Disparity in African Americans: Risk Factors and Carcinogenic Mechanisms. *Am J Pathol*. 2018;188(2):291-303.
24. Dimou A, Syrigos KN, MW. S. Disparities in colorectal cancer in African-Americans vs whites: before and after diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3734–43.
25. Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
26. Komiya Y, R. H. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008;4(2):68-75.
27. Société canadienne du cancer. Le côlon et le rectum. 2020.
28. Meseeha M, M. A. Colon Polyps. StatPearls Publishing. 2021.
29. Azzouz LL, S. S. Physiology, Large Intestine. StatPearls Publishing. 2021.
30. Colucci PM, Yale SH, CJ. R. Colorectal polyps. *Clin Med Res*. 2003;1(3):261-2.
31. Ribeiro H, Libânio D, Castro R, al. e. Reliability of Paris Classification for superficial neoplastic gastric lesions improves with training and narrow band imaging. *Endosc Int Open*. 2019;7(5):E633-E40.
32. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;58(6):S3–S43.
33. Meining A, T. R. Paris Classification: Early Colorectal Cancers. *Endoscopy Campus*. 2021.
34. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Y. S. SANO'S CAPILLARY PATTERN CLASSIFICATION FOR NARROW-BAND IMAGING OF EARLY COLORECTAL LESIONS. *Digestive Endoscopy*. 2011;23(s1):112-5.
35. Sano Y, Tanaka S, Kudo S, Saito S, Matsuda T, al. e. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Digestive Endoscopy*. 2016;28:526-33.
36. Endoscopy Campus. Polyp Classification: NICE. *Endoscopy Campus*. 2021.
37. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, al. e. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:625–32.
38. Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, al. e. High-magnification colonoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2006;64:604–13.
39. Nguyen M. Polyps of the Colon and Rectum. MSD Manual Professional Version. 2021.
40. Agence de santé publique du Canada. Cancer colorectal. Gouvernement du Canada. 2019.

41. Inadomi JM, Bhattacharya R, Hwang JH, C. K. Yamada's Handbook of Gastroenterology. 2019.
42. Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. StatsPearls. 2022.
43. Kanellos D, Kitsios G, Kanellos I, Demetriades H, Pramateftakis M, Angelopoulos S, et al. Anaemia as a symptom of right colon cancer. *Tech Coloproctol*. 2004;8:62-4.
44. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, HL. W. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-73.
45. Smit WL, Spaan CN, de Boer RJ, Ramesh P, Garcia TM, Meijer BJ, et al. Driver mutations of the adenoma-carcinoma sequence govern the intestinal epithelial global translational capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*. 2020;117(41):25560-70.
46. Li XL, Zhou J, Chen ZR, WJ. C. P53 mutations in colorectal cancer - molecular pathogenesis and pharmacological reactivation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):84-93.
47. Ryan KM, Phillips AC, KH. V. Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(3):332-7.
48. Russo A, Bazan V, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, N. G. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7518-28.
49. Zandi R, Selivanova G, Christensen CL, Gerds TA, Willumsen BM, HS. P. PRIMA-1Met/APR-246 induces apoptosis and tumor growth delay in small cell lung cancer expressing mutant p53. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2830-41.
50. Russo A BV, Iacopetta B, Kerr D, Soussi T, Gebbia N, TP53-CRC Collaborative Study Group. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7518-28.
51. Iacopetta B, Russo A, Bazan V, Dardanoni G, Gebbia N, al. e. Functional categories of TP53 mutation in colorectal cancer: results of an International Collaborative Study. *Ann Oncol*. 2006;17(5):842-7.
52. Alazzouzi H, Alhopuro P, Salovaara R, Sammalkorpi H, Järvinen H, Mecklin JP, et al. SMAD4 as a prognostic marker in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2005;11(7):2606-11.
53. Wasserman I, Lee LH, Ogino S, Marco MR, Wu C, Chen X, et al. SMAD4 Loss in Colorectal Cancer Patients Correlates with Recurrence, Loss of Immune Infiltrate, and Chemoresistance. *Clinical Cancer Research*. 2019.
54. Kozak MM, von Eyben R, Pai J, Vossler SR, Limaye M, Jayachandran P, et al. Smad4 inactivation predicts for worse prognosis and response to fluorouracil-based treatment in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2015;68:341-5.
55. Fowler GC, al. e. Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care. Elsevier [Internet]. 2020. Available from: <https://www.clinicalkey.com>.
56. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2576-94.



57. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1899-906.
58. Mulhall B, Veerappan G, Jackson J. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):635-50.
59. Cotton P, Durkalski V, Pineau B, al. e. Computed Tomographic Colonography (Virtual Colonoscopy) : A Multicenter Comparison With Standard Colonoscopy for Detection of Colorectal Neoplasia. *JAMA*. 2004;291(14):1713–9.
60. Toth E, Yung DE, Nemeth A, Wurm Johansson G, Thorlaciuss H, A. K. Video capsule colonoscopy in routine clinical practice. *Ann Transl Med*. 2017;5(9):195.
61. Carter D, R. E. PillCam colon capsule endoscopy (PCCE) in colonic diseases. *Ann Transl Med*. 2016;4(16):307.
62. Spada C, Pasha SF, Gross SA, Leighton JA, Schnoll-Sussman F, Correale L, et al. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1533-43.
63. U. S. Preventive Services Task Force. Colorectal Cancer: Screening2021; 325(19):[1965-77 pp.].
64. Health BCMo. Sigmoidoscopy (anoscopy, proctoscopy). HealthLink BC [Internet]. 2017. Available from: <https://www.healthlinkbc.ca/medical-tests/hw2215>.
65. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening,. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(3):131-47.
66. Sinatra MA, St John DJ, GP. Y. Young, Interference of Plant Peroxidases with Guaiac-based Fecal Occult Blood Tests Is Avoidable. *Clin Chem*. 1999;45(1):123-6.
67. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):2017-25.
68. Sharma VK, Komanduri S, Nayyar S, Headly A, Modlinger P, Metz DC, et al. An audit of the utility of in-patient fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1256-60.
69. Godber IM, Benton SC, CG. F. Setting up a service for a faecal immunochemical test for haemoglobin (FIT): a review of considerations, challenges and constraints. *J Clin Pathol*. 2018;71(12):1041-5.
70. Godber IM, Todd LM, Fraser CG, MacDonald LR, HB. Y. Use of a faecal immunochemical test for haemoglobin can aid in the investigation of patients with lower abdominal symptoms. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(4):595-602.
71. Ip S, Sokoro AA, Kaita L, Ruiz C, McIntyre E, H. S. Use of fecal occult blood testing in hospitalized patients: results of an audit. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(9):489-94.
72. Buchner A, Argente C, Ginsberg G. Outcomes following referral for colonoscopic resection of the "defiant polyps": A single center experience. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105:S525.
73. Ip S, Sokoro AA, Buchel A, al. e. Use of fecal occult blood test in hospitalized patients: survey of physicians practicing in a large central Canadian health region and Canadian gastroenterologists. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(12):711-6.

74. Robertson DJ, K. S. Fecal Immunochemical Test. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2020;30(3):511-26.
75. Carroll MR, Seaman HE, SP. H. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem*. 2014;47(10-11):921-39.
76. de Klerk CM, Wieten E, Lansdorp-Vogelaar I, Bossuyt PM, Spaander MC, E. D. Performance of two faecal immunochemical tests for the detection of advanced neoplasia at different positivity thresholds: a cross-sectional study of the Dutch national colorectal cancer screening programme. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(2):111-8.
77. Chiang TH, Chuang SL, Chen SL, Chiu HM, Yen AM, Chiu SY, et al. Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1317-26.
78. Levin TR, Corley DA, Jensen CD, al. e. Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-Based Population. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1383-91.
79. Dominitz JA, Robertson DJ, Ahnen DJ, al. e. Colonoscopy vs. fecal immunochemical test in reducing mortality from colorectal cancer (CONFIRM): rationale for study design. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1736–46.
80. Quintero E, Castells A, Bujanda L, al. e. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697–706.
81. Ribbing Wilen H, Blom J, Hoijer J, al. e. Fecal immunochemical test in colorectal cancer screening: colonoscopy findings by different cut-off levels. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:103–12.
82. Daly JM, Bay CP, BT. L. Evaluation of fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. *J Prim Care Community Health*. 2013;4:245–50.
83. Hundt S, Haug U, H. B. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*. 2009;150:162–9.
84. Berger BM, Levin B, RJ. H. Multitarget stool DNA for colorectal cancer screening: A review and commentary on the United States Preventive Services Draft Guidelines. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(5):450-8.
85. (ASGE) ASoG. Colorectal Cancer Screening 2017. Available from: <https://www.asge.org/home/about-asge/newsroom/media-backgrounders-detail/colorectal-cancer-screening>.
86. Giardello FM, Allen JI, Axilund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: A consensus statement by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;80(2):197-220.
87. Care. CTFoPH. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ*. 2016;188(5):340-8.
88. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, al. e. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472-7.
89. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, al. e. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467-71.
90. Mandel JS, Bond JH, Church TR, al. e. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365-71.

91. Lindholm E, Brevinge H, E. H. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95:1029-36.
92. Kewenter J, Breving H, Engaras B, al. e. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by faecal occult blood testing. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(5):468-73.
93. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, G. H. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9.
94. Hassan C, Giorgi Rossi P, Camilloni L, al. e. Meta-analysis: adherence to colorectal cancer screening and the detection rate for advanced neoplasia, according to the type of screening test. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:929-40.
95. Saftoiu A, Hassan C, Areia M, al. e. Role of gastrointestinal endoscopy in the screening of digestive tract cancers in Europe: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2020;52(4):293-304.
96. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology.* 2013;144(1):74-80.
97. Sanduleanu S, Masclee AM, GA. M. Interval cancers after colonoscopy-insights and recommendations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9(9):550-4.
98. Johnson DA, Wallace MB, Kaul V, T. K. Incomplete Resection Rates in Polyps Smaller Than 2 Centimeters. *Gastroenterology & Hepatology.* 2018;14(8).
99. Oka S, Tanaka S, Saito Y, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, et al. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):697-707.
100. Chen SC, DK. R. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:856-61.
101. Pohl H, Robertson DJ. Colorectal cancers detected after colonoscopy frequently result from missed lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:858-64.
102. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):385-91.
103. Burgess NG, Tutticci NJ, Pellise M, MJ. B. Sessile serrated adenomas/polyps with cytologic dysplasia: a triple threat for interval cancer. *Gastrointest Endosc.* 2014;80(2):307-10.
104. Tutticci NJ, Hewett DG, BA. L. Prevalence of serrated polyps: implications for significance as colorectal cancer precursors. *Colorectal Cancer.* 2013;2:535-47.
105. Khashab M, Eid E, Rusche M, DK. R. Incidence and predictors of "late" recurrences after endoscopic piecemeal resection of large sessile adenomas. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):344-9.
106. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1189-95.
107. Whitlock E, Lin J, Liles E, al. e. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;2008:638-58.

108. Cotton P, Eisen G, Aabakken L, al e. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:446-54.
109. Baudet J, Diaz-Bethencourt D, Aviles J, al e. Minor adverse events of colonoscopy on ambulatory patients: the impact of moderate sedation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:656-61.
110. Vargo J, Holub J, Faigel D, al e. Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:955-63.
111. Warren J, Klabunde C, Mariotto A, al e. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med.* 2009;150:849-57.
112. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, al. e. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:S16-28.
113. Singaram C, Torbey CF, RF. J. Delayed postpolypectomy bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:146-7.
114. Ko CW, JA. D. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010;20:659-71.
115. Consolo P, Luigiano C, Strangio G, al. e. Efficacy, risk factors and complications of endoscopic polypectomy: ten year experience at a single center. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2364-9.
116. Singh M, Mehta N, Murthy UK, al. e. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:998-1005.
117. Kim HS, Kim TI, Kim WH, al. e. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1333-41.
118. Luigiano C, Ferrara F, Ghersi S, al. e. Endoclip-assisted resection of large pedunculated colorectal polyps: technical aspects and outcome. *Dig Dis Sci.* 2010;55:1726-31.
119. Tappero G, Gaia E, De Giuli P, al. e. Cold snare excision of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc.* 1992;38:310-3.
120. Nivatvongs S. Complications in colonoscopic polypectomy. an experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum.* 1986;29:825-30.
121. Nelson D. Infectious disease complications of GI endoscopy: part II, exogenous infections. *Gastrointest Endosc.* 2003;57:695-711.
122. Banerjee S, Shen B, Baron TH, al. e. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:791-8.
123. Ladas SD, Karamanolis G, E. B-S. Colonic gas explosion during therapeutic colonoscopy with electrocautery. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5295-8.
124. Avgerinos A, Kalantzis N, Rekoumis G, al. e. Bowel preparation and the risk of explosion during colonoscopic polypectomy. *Gut.* 1984;25:361-4.
125. Hofstad B. Explosion in rectum. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007;127:1789-90.
126. Monahan DW, Peluso FE, F. G. Combustible colonic gas levels during flexible sigmoidoscopy and colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1992;38:40-3.
127. Ko CW, Riffle S, Shapiro JA, al. e. Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:648-56.
128. Zubarik R, Fleischer DE, Mastropietro C, al. e. Prospective analysis of complications 30 days after outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1999;50:322-28.

129. Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, al. e. NORCCAP (Norwegian colorectal cancer prevention): a randomised trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy. *Gut*. 2002;50:604-7.
130. Kim JS, Lee BI, Choi H, al. e. Cold snare polypectomy versus cold forceps polypectomy for diminutive and small colorectal polyps: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81:741-7.
131. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, al. e. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:417-23.
132. Paspatis GA, Tribonias G, Konstantinidis J, al. e. A prospective randomized comparison of cold vs hot snare polypectomy in the occurrence of postcolonoscopy bleeding in small colonic polyp. *Colorectal Disease*. 2011;13:e345-8.
133. Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, al. e. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion*. 2011;84:78-81.
134. Muniraj T, Sahakian A, Ciarleglio MM, Deng Y, HR. A. Cold snare polypectomy for large sessile colonic polyps: a single-center experience. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:175959.
135. Nanda KS, Tuttici N, Burgess NG, al. e. Endoscopic mucosal resection of LSL involving the ileocecal valve: technique, risk factors for failure, and outcomes. *Endoscopy*. 2015;47:710-8.
136. Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R, al. e. Stratification system for evaluation of complex polyps can predict outcomes of endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:960-6.
137. Moss A, William SJ, Hourigan LF, al. e. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015;64:57-65.
138. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, al. e. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:829-254.
139. Weiser M. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1454–5.
140. Castro R, Libânio D, Pita I, M. D-R. Solutions for submucosal injection: What to choose and how to do it. *World J Gastroenterol*. 2019;25(7):777-88.
141. ASGE Technology Committee, Hwang JH, Konda V, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Enestvedt BK, et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2015;82:215-26.
142. Jung YS, DI P. Submucosal injection solutions for endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal neoplasms. *Gastrointest Inte*. 2013;2:73–7.
143. Uraoka T, Saito Y, Yamamoto K, T. F. Submucosal injection solution for gastrointestinal tract endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:131-8.
144. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Matsuura T, Nakamura M, Kakushima N, et al. Tissue damage of different submucosal injection solutions for EMR. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:933-42.
145. Repici A, Wallace M, Sharma P, Bhandari P, Lollo G, Maselli R, et al. A novel submucosal injection solution for endoscopic resection of large colorectal lesions: a randomized, double-blind trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;88(3):527-35.e5.

146. Shimodate Y, Itakura J, Takayama H, Ueno M, Takezawa R, et al. Impact of submucosal saline solution injection for cold snare polypectomy of small colorectal polyps: a randomized controlled study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;92(3):715-22.e1.
147. Moss A, Bourke MJ, Metz AJ. A randomized, double-blind trial of succinylated gelatin submucosal injection for endoscopic resection of large sessile polyps of the colon. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(11):2375-82.
148. Matsuura N, Takeuchi Y, Yamashina T, Ito T, Aoi K, Nagai K, et al. Incomplete resection rate of cold snare polypectomy: a prospective single-arm observational study. *Endoscopy*. 2017;49(3):251-7.
149. Horiuchi A, Nakayama Y. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps in patients receiving anticoagulation therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;77(5):AB174.
150. Papastergiou V, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, Mathou N, et al. Randomized comparison of injection-assisted cold snare polypectomy versus endoscopic mucosal resection for small (6-10mm) colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;85 (5 Supplement 1):AB358-AB9.
151. Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, Tanke G, Marui S, Sada R, et al. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis. *Endosc Int Open*. 2017;5.
152. Aslan F CM, Alper E, Akpınar Z, Arabul M, Celik M, B. U. Cold snare polypectomy versus hot snare polypectomy in endoscopic treatment of small polyps. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(3):279-83.
153. Weigt J, Kandulski A, Malfertheiner P. The resection of small colorectal polyps with a new cold resection snare is safe and highly effective. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S638.
154. Ferreira AO, Moleiro J, Torres J, M. D-R. Solutions for submucosal injection in endoscopic resection: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016;4(1).
155. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2004;36(7):579-83.
156. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005;61(6):736-40.
157. Yamamoto H, Yube T, Isoda N, Sato Y, Sekine Y, Higashizawa T, et al. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc*. 1999;50(2):251-6.
158. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Satoh K, Kaneko Y, Ido K, et al. Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:507-12.
159. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Sasaki A, Nakazawa K, Miyata T, et al. Successful en-bloc resection of large superficial tumors in the stomach and colon using sodium hyaluronate and small-caliber-tip transparent hood. *Endoscopy*. 2003;35:690-4.
160. Fujishiro M, Yahagi N, Nakamura M, Kakushima N, Kodashima S, Ono S, et al. Successful outcomes of a novel endoscopic treatment for GI tumors: endoscopic submucosal dissection with a mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid, glycerin, and sugar. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:243-9.

161. Matsui Y, Inomata M, Izumi K, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. Hyaluronic acid stimulates tumor-cell proliferation at wound sites. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2004;60(4):539-43.
162. Ravalico G, Tognetto D, Baccara F, A. L. Corneal endothelial protection by different viscoelastics during phacoemulsification. *Cataract Refract Surg*. 1997;23(3):433-9.
163. Feitoza AB, Gostout CJ, Burgart LJ, Burkert A, Herman LJ, E. R. Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(1):41-7.
164. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, Mizushima Y, Oka M, Enomoto S, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 2004;36(7):579-83.
165. Lee SH, Cho WY, Kim HJ, Kim HJ, Kim YH, Chung IK, et al. A new method of EMR: submucosal injection of a fibrinogen mixture. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(2):220-4.
166. Mehta N, Strong AT, Franco M, Stevens T, Chahal P, Jang S, et al. Optimal injection solution for endoscopic submucosal dissection: A randomized controlled trial of Western solutions in a porcine model. *Dig Endosc*. 2018;30(3):347-53.
167. Hochwald SN, S. N. Ablative Therapies for Colorectal Polyps and Malignancy. *BioMed Research International*. 2014;2014.
168. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, al. e. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2009;137:815–23.
169. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, al. e. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*. 2011;254:67-72.
170. Oh DS, Hagen JA, Chandrasoma PT, al. e. Clinical biology and surgical therapy of intramucosal adenocarcinoma of the esophagus. *J Am Coll Surg*. 2006;203:152-61.
171. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, al. e. Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*. 2005;242:566–73.
172. Zlatanovic J, Wayne JD, Kim PS, Baiocco PJ, GW. G. Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1999;49(6):731-5.
173. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Suzuki N, CB. W. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002;55(3):371–5.
174. Neneman B, Gasiorowska A, E. M-P. The efficacy and safety of argon plasma coagulation (APC) in the management of polyp remnants in stomach and colon. *Advances in medical sciences*. 2006;51:88–93.
175. Manner H, Enderle MD, Pech O, May A, Plum N, Riemann JF, et al. Second-generation argon plasma coagulation: two-center experience with 600 patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):872-8.
176. Manner H, May A, Rabenstein T, Pech O, Nachbar L, Enderle MD, et al. Prospective evaluation of a new high-power argon plasma coagulation system (hp-APC) in therapeutic gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(3):397-405.
177. Schulz H, Miehlke S, Antos D, Schentke KU, Vieth M, Stolte M, et al. Ablation of Barrett's epithelium by endoscopic argon plasma coagulation in combination with high-dose omeprazole. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(6):659-63.

178. Chang K. Endoscopic foregut surgery and interventions: the future is now. The state-of-the-art and my personal journey. *World J Gastroenterol*. 2019;25:1-4.
179. Manner H, Neugebauer A, Scharpf M, Braun K, May A, Ell C, et al. The tissue effect of argon-plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(5):383-90.
180. Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Goto O, Yamamichi N, Yahagi N, et al. Submucosal Injection of Normal Saline can Prevent Unexpected Deep Thermal Injury of Argon Plasma Coagulation in the in vivo Porcine Stomach. *Gut Liver*. 2008;2(2):95-8.
181. Nagtegaal ID OR, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182-88.
182. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J M, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;49:270-97.
183. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke C, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesionsd - Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(3):486-519.
184. Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs. cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: A prospective randomized study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(10):1593-600.
185. Horiuchi A, Hosoi K, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Prospective, randomized comparison of 2 methods of cold snare polypectomy for small colorectal polyps. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;82(4):668-75.
186. Desai S, Gupta S, Copur-Dahi N, Krinsky ML. A prospective randomized study comparing jumbo biopsy forceps to cold snare for the resection of diminutive colorectal polyps. *Surg Endosc*. 2019.
187. Arimoto J, Chiba H, Ashikari K, Fukui R, Tachikawa J, Suto T, et al. Safety and efficacy of cold snare polypectomy for pedunculated (lp) polyps measuring less than 10 mm in diameter. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35(5):859-67.
188. Djinbachian R, von Renteln D. Cold Snare Resection of Colorectal Polyps: Updates and Recent Developments. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2022.
189. Hirose R, Yoshida N, Murakami T, Ogiso K, Inada Y, Dohi O, et al. Histopathological analysis of cold snare polypectomy and its indication for colorectal polyps 10-14 mm in diameter. *Digestive Endoscopy*. 2017;29(5):594-601.
190. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):904-14 e12.
191. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, Ahnen DJ, Baron JA, Schatzkin A, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut*. 2014;63(6):949-56.
192. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1259-64.



193. Tollivoro TA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Schottinger JE, Quinn VP, et al. Index colonoscopy-related risk factors for postcolonoscopy colorectal cancers. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;89(1):168-76.e3.
194. Kim KO, Huh KC, Hong SP, Kim WH, Yoon H, Kim SW, et al. Frequency and Characteristics of Interval Colorectal Cancer in Actual Clinical Practice: A KASID Multicenter Study. *Gut Liver*. 2018;12(5):537-43.
195. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, et al. Characteristics of Missed or Interval Colorectal Cancer and Patient Survival: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-60.
196. Adler J, Toy D, Anderson JC, Robertson DJ, Pohl H. Metachronous Neoplasias Arise in a Higher Proportion of Colon Segments From Which Large Polyps Were Previously Removed, and Can be Used to Estimate Incomplete Resection of 10-20 mm Colorectal Polyps. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
197. Kaltenbach T AJ, Singh R et al. Endoscopic removal of colorectal lesions: recommendations by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Am J of Gastroenterol*. 2020;115:435-64.
198. Yang D OMea. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for Barrett's esophagus and colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1019-28.
199. Ortiz A, Bhargavi P, Zuckerman M, Othman M. Endoscopic mucosal resection recurrence rate for colorectal lesions. *South Med J*. 2014;107(10):615-21.
200. Mannath J S Vea. Polyp recurrence after endoscopic mucosal resection of sessile and flat colonic adenomas. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2289-395.
201. Holmes I KH, Yang DH, et al. Avulsion is superior to argon plasma coagulation for treatment of visible residual neoplasia during EMR of colorectal polyps (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016;84:822-9.
202. Bahin FF PM, Williams SJ, Bourke MJ. Extended endoscopic mucosal resection does not reduce recurrence compared with standard endoscopic mucosal resection of large laterally spreading colorectal lesions. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(6):997-1006.
203. Adachi M, Ryan P, Collopy B, Fink R, Mackay J, Woods R, et al. Adenoma-carcinoma sequence of the large bowel. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1991;61(6):409-14.
204. Klein A, Tate DJ, Jayasekaran V, Hourigan L, Singh R, Brown G, et al. Thermal Ablation of Mucosal Defect Margins Reduces Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Gastroenterology*. 2019;156(3):604-13 e3.
205. Wehbeh A, Vemulapalli K, Rex D. Snare tip soft coagulation reduces the recurrence rate after EMR of large flat and sessile colonic adenomas. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(6):AB470.
206. Levenick J, Groff A, Manzo C, Lester C, Maranki J. Hybrid APC Colon EMR, A Novel Approach to Reduce Local Recurrence. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy*. 2022;24(1):10-5.
207. Raju GS, Lum P, Abu-Sbeih H, Ross WA, Thirumurthi S, Miller E, et al. Cap-fitted endoscopic mucosal resection of  $\geq 20$  mm colon flat lesions followed by argon plasma coagulation results in a low adenoma recurrence rate. *Endosc Int Open*. 2020;8(2):E115-E21.

208. Li D, Wang W, Xie J, Liu G, Wang R, Jiang C, et al. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20 mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(3):362-70.
209. Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, Dimas I, Vardas E, Theodoropoulou A, et al. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: A randomized trial. *Endoscopy*. 2018;50(4):403-11.
210. Yabuuchi Y, Imai K, Hotta K, Ito S, Kishida Y, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of cold-snare endoscopic mucosal resection for colorectal adenomas 10 to 14 mm in size: a prospective observational study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;92(6):1239-46.
211. Tutticci NJ, Hewett DG. Cold EMR of large sessile serrated polyps at colonoscopy (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018;87(3):837-42.
212. Yoshida N, Inoue K, Tomita Y, Hashimoto H, Sugino S, Hirose R, et al. Cold snare polypectomy for large sessile serrated lesions is safe but follow-up is needed: a single-centre retrospective study. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(3):370-7.
213. Tavakkoli A, Law R, Bedi A, et al. e. Specialist Endoscopists Are Associated with a Decreased Risk of Incomplete Polyp Resection During Endoscopic Mucosal Resection in the Colon. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2464-71.
214. Brooker J, Saunders B, Shah S, Williams C. Endoscopic resection of large sessile colonic polyps by specialist and non-specialist endoscopists. *British Journal of Surgery*. 2002;89(8):1020-4.
215. Moss A, Bourke M, Williams S, Hourigan L, Brown G, Tam W, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1909-18.
216. Yamashina T, Fukuhara M, Maruo T, Tanke G, Marui S, Sada R, et al. Cold snare polypectomy reduced delayed postpolypectomy bleeding compared with conventional hot polypectomy: a propensity score-matching analysis. *Endosc Int Open*. 2017;05(07):E587-E94.
217. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: A multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut*. 2018;67(11):1950-7.
218. Ket SN, Mangira D, Ng A, Tjandra D, Koo JH, La Nauze R, et al. Complications of cold versus hot snare polypectomy of 10-20 mm polyps: A retrospective cohort study. *JGH Open*. 2019;4(2):172-7.
219. Masci E, Viale E, Notaristefano C, Mangiavillano B, Fiori G, Crosta C, et al. Endoscopic mucosal resection in high- and low-volume centers: A prospective multicentric study. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(10):3799-805.
220. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, Hasan MK, Pleskow D, Elmunzer BJ, et al. Effects of Blended (Yellow) vs Forced Coagulation (Blue) Currents on Adverse Events, Complete Resection, or Polyp Recurrence After Polypectomy in a Large Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2020;159(1):119-28 e2.
221. Rodríguez Sánchez J, Uchima Koecklin H, González López L, Cuatrecasas M, de la Santa Belda E, Olivencia Palomar P, et al. Short and long-term outcomes of underwater EMR compared to the traditional procedure in the real clinical practice. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(7):543-9.
222. Sidhu M, Shahidi N, Gupta S, Desomer L, Vosko S, Arnout van Hattem W, et al. Outcomes of Thermal Ablation of the Mucosal Defect Margin After Endoscopic Mucosal Resection: A

Prospective, International, Multicenter Trial of 1000 Large Nonpedunculated Colorectal Polyps. *Gastroenterology*. 2021;161(1):163-70.e3.

223. Kandel P, Werlang ME, Ahn IR, Woodward TA, Raimondo M, Bouras EP, et al. Prophylactic Snare Tip Soft Coagulation and Its Impact on Adenoma Recurrence After Colonic Endoscopic Mucosal Resection. *Dig Dis Sci*. 2019;64(11):3300-6.

224. Hirasawa K, Sato C, Makazu M, Kaneko H, Kobayashi R, Kokawa A, et al. Coagulation syndrome: delayed perforation after colorectal endoscopic treatments. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7:1055–61.

225. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Anastasiadis S, Georgakis N, Xanthis A, et al. A retrospective comparative study of argon plasma versus polypectome snare tip coagulation: effect on recurrence rate after resection of large laterally spreading type lesions. *Annals of gastroenterology*. 2019;32(2):178–84.

226. Panos M, Koumi A. Argon plasma coagulation in the right and left colon: safety – risk profile of the 60W – 1.2 l/min setting. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2014;49:632 – 41.

227. Tsiamoulos Z, Bourikas L, Saunders B. Endoscopic mucosal ablation: a new argon plasma coagulation/injection technique to assist complete resection of recurrent, fibrotic colon polyps (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2012;75(2):400-4.

228. Heitman S, Tate DJ, Bourke MJ. Optimizing Resection of Large Colorectal Polyps Current Treatment Options in Gastroenterology. 2017;15(1):213–29.

229. Yue W, Liu Y, Huang J, Jiang X, Liu J. Colorectal laterally spreading tumours : subtype evaluation by EUS and BLI and outcome of ESD. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019;82(1):19-26.

230. Jung Y, Kim JW, Byeon JS, Koo HS, Boo SJ, Lee J, et al. Factors Predictive of Complete Excision of Large Colorectal Neoplasia Using Hybrid Endoscopic Submucosal Dissection: A KASID Multicenter Study. *Dig Dis Sci*. 2018;63(10):2773-9.

231. Repici A, Hassan C, Pagano N, Rando G, Romeo F, Spaggiari P, et al. High efficacy of endoscopic submucosal dissection for rectal laterally spreading tumors larger than 3 cm. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(1):96-101.

232. Draganov PV, Aihara H, Karasik MS, Ngamruengphong S, Aadam AA, Othman MO, et al. Endoscopic Submucosal Dissection in North America: A Large Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2317-27 e2.

233. Yang D, Perbtani YB, Wang Y, Rumman A, Kumta NA, DiMaio CJ, et al. Evaluating learning curves and competence in colorectal EMR among advanced endoscopy fellows: a pilot multicenter prospective trial using cumulative sum analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2021;93(3):682-90.

234. Rajendran A, Pannick S, Thomas-Gibson S, Oke S, Anele C, Sevdalis N. Systematic literature review of learning curves in colorectal polyp resection techniques in lower gastrointestinal endoscopy. *Colorectal Disease*. 2020;22(9):1085-100.

235. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. 2015;81(3):583-95.

236. Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(1):74-86 e17.

237. Piraka C, Saeed A, Waljee AK, Pillai A, Stidham R, Elmunzer BJ. Cold snare polypectomy for non-pedunculated colon polyps greater than 1 cm. *Endosc Int Open*. 2017;05(03):E184-E9.
238. Huh CW, Kim JS, Choi HH, Maeng IS, Jun S-Y, Kim B-W. Jumbo biopsy forceps versus cold snares for removing diminutive colorectal polyps: a prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019.
239. Mangira D, Cameron K, Simons K, Zanati S, LaNauze R, Raftopoulos S, et al. Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps  $\geq 20$  mm (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;91(6):1343-52.
240. van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, Hartley I, Britto K, Sidhu M, et al. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut*. 2021;70(9):1691.
241. Suresh S, Zhang J, Ahmed A, Abu Ghanimeh M, Elbanna A, Kaur R, et al. Risk factors associated with adenoma recurrence following cold snare endoscopic mucosal resection of polyps  $\geq 20$  mm: a retrospective chart review. *Endosc Int Open*. 2021;09(06):E867-E73.
242. Kimoto Y, Sakai E, Inamoto R, Kurebayashi M, Takayanagi S, Hirata T, et al. Safety and Efficacy of Cold Snare Polypectomy Without Submucosal Injection for Large Sessile Serrated Lesions: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.

# Annexes

ANNEXES 1 à 9 : *Case report forms* (CRF) pour l'étude ORISE  
ANNEXE 1 : Formulaire français d'information et de consentement



APPROUVÉ – CÉR CHUM  
DATE: 3 septembre 2021  
INITIALES: YP



## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

**Titre du projet:** L'injection sous-muqueuse de routine améliore-t-elle la résection complète des polypes colorectaux néoplasiques de 4-20 mm?

**Chercheur responsable:** Dr Daniel Von Renteln, gastro-entérologue, CHUM

**Co-chercheurs:** Dr Simon Bouchard, Dr Mickael Bouin, Dr Erik Deslandres et Dr Sacha Sidani gastro-entérologues

**Financement:** Boston Scientific Inc.

**No de projet au CHUM:** 20.111

---

## **PRÉAMBULE**

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous allez passer une coloscopie durant laquelle on pourrait détecter et retirer un polype. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

## **NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET**

Une des interventions qui est couramment pratiquée lors de la coloscopie est la résection (la destruction) de croissance cellulaire anormale nommée «polypes». Les polypes sont des amas de cellules qui peuvent être bénins (sans danger) pour le patient. Les polypes peuvent grandir et se développer sur les couches muqueuses du colon. Dans la pratique médicale actuelle, les polypes sont enlevés durant la coloscopie, peu importe leur taille, et ils sont ensuite analysés au laboratoire de pathologie afin de confirmer s'ils sont potentiellement cancéreux, précancéreux, ou non. La méthode conventionnellement employée par les spécialistes pour retirer ces polypes est la méthode à « l'anse chaude » lors de laquelle les polypes sont coupés grâce à une anse (ou loupe) électrisée qui arrête le saignement par cautérisation (destruction des vaisseaux sanguins par la chaleur). Par contre, cette technique peut causer des dommages qui rendront plus difficiles l'analyse par le pathologiste. De plus l'ajout de chaleur augmente également le risque de saignements tardifs, c'est-à-dire lorsque l'intervention est terminée.

Récemment, une autre technique a été introduite dans la pratique, mais sans chaleur: la technique à « l'anse froide » ou « cold snare ». Selon plusieurs études, cette technique polypectomique, avec injection sous-muqueuse précédant la résection, augmente le niveau de retrait de la résection. Une injection sous-muqueuse commerciale crée une augmentation de la taille ou encore un gonflement sous le polype afin de mieux le retirer. En effet, pour des gros polypes de 10-20mm parfois difficiles à couper, le niveau de résection complète est plus élevé avec une injection sous-muqueuse comparativement à une résection sans cette injection. Son utilisation juste avant la résection est reconnue pour réduire certaines complications de la procédure, comme la perforation. Il n'existe pas de risque connu associé à celle-ci à ce jour.

Pour ce projet de recherche, nous allons utiliser cette technique en combinaison avec une injection commerciale sous-muqueuse appelée Orise. Celle-ci permettra de prélever des échantillons de polypes moins endommagés permettant ainsi une meilleure analyse des prélèvements et une meilleure évaluation du niveau de complétion du retrait.

Le but principal de ce projet de recherche est d'évaluer le taux de retrait complet des polypes de 4-20 mm en utilisant la technique de polypectomie à l'anse froide en combinaison avec l'injection sous-muqueuse commerciale.

## **NOMBRE DE PARTICIPANT(E)S ET DURÉE DE LA PARTICIPATION**

Environ 435 patients du CHUM seront invités à participer au projet de recherche. La durée prévue de ce projet de recherche est d'environ 12 mois. La durée de votre participation se résumera au temps requis pour l'examen de coloscopie que vous vous apprêtez à passer dans le cadre de votre suivi médical régulier ainsi que d'un appel téléphonique 14 jours suivants la procédure d'une durée maximale de 5 minutes.

## **NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE/PROCÉDURES DE L'ÉTUDE**

Cette étude comportera 3 phases:

- 1) la période de détermination de l'éligibilité,
- 2) la période d'intervention et,
- 3) la période de suivi.

### **1) Période de détermination de l'éligibilité**

Tous les patients cédulés pour passer une coloscopie seront approchés pour participer à cette étude.

### **2) La période d'intervention (maximum 60 minutes)**

Si vous acceptez de participer à l'étude, après avoir signé le présent formulaire, vous passerez votre examen de coloscopie comme prévu. Lors de la procédure, vous recevrez de la médication pour des fins de sédation, afin de vous apaiser, vous calmer et ainsi assurer que vous ayez un certain confort physique. Cette médication intraveineuse est un standard dans les pratiques cliniques pour toute personne subissant une telle intervention. Si des polypes sont détectés durant l'examen, votre médecin de l'étude prendra en note certaines informations concernant les caractéristiques de ces polypes (leur localisation, leur taille et leur apparence, etc.).

Si des polypes de 4 à 20 mm de taille sont détectés au cours de l'examen, ceux-ci seront retirés en utilisant la technique à l'anse froide lors de laquelle une injection de 5ml de solution commerciale sous la muqueuse sera effectuée.

Pour chaque polype retiré, mesurant entre 4 et 9 mm, 2 prélèvements (ou biopsies) seront faits et pour chaque polype, mesurant entre 10 et 20 mm, 4 prélèvements (ou biopsies) seront faits aux sites de résection respectifs. Ces prélèvements seront envoyés au laboratoire de pathologie du CHUM pour l'analyse de ces échantillons en fonction des critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Tous les polypes détectés durant l'examen seront enlevés et soulevés grâce à l'injection commerciale au besoin, quelle que soit leur taille et envoyés pour être analysés au laboratoire de pathologie, tel que prévu par les normes standards de soin. Aucun polype ne sera laissé en place en raison de votre participation à ce projet.

### **3) Période de suivi :**

Après l'intervention, vous serez sous la surveillance des infirmières de l'unité d'endoscopie dans la salle d'observation pendant environ 60 minutes ou plus avant de recevoir votre congé lorsque vous serez remis des effets de la sédation.

14 jours après la procédure, vous serez contacté(e) par un membre de l'équipe de recherche par téléphone pour un appel d'une durée maximale de 5 minutes pour vous questionner concernant de possibles effets indésirables reliés à l'intervention. Cet appel sera effectué dans le seul cadre de la recherche car il ne fait pas partie de la procédure standard.

Dans le cadre de vos suivis cliniques et non dans le cadre de cette recherche, vous pourriez également être contacté ou rencontré en clinique externe afin de recevoir les résultats de pathologie des polypes retirés selon les pratiques standards au CHUM.

## **RISQUES ET INCONVÉNIENTS**

Il n'existe pas de risques connus associés avec la technique à l'anse froide pour le retrait des polypes. Au contraire, cette technique semble diminuer les risques de complications. Les perforations des parois de l'intestin et les saignements demeurent toutefois possibles.

Il existe aussi des risques courants associés à une coloscopie, notamment ceux liés à la sédation (p. ex. hypotension, faibles taux d'oxygène, réactions allergiques, pneumonie) et à l'intervention proprement dite (p. ex. déchirure du côlon pouvant nécessiter une intervention chirurgicale, saignement, infection). Cependant, les risques associés à une coloscopie demeurent, que vous participiez à l'étude ou non, et votre médecin vous en parlera.

## **AVANTAGES**

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

## **CONFIDENTIALITÉ**

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé ainsi que les résultats des tests, examens et procédures que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 10 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche du CHUM ou par l'établissement, ainsi que par une personne mandatée par des organismes publics autorisés. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin.



### **COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX**

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.

### **FINANCEMENT DU PROJET**

Le présent projet de recherche est financé par la compagnie pharmaceutique Boston Scientific Inc. afin de mener à bien ce projet de recherche.

### **COMPENSATION**

Vous ne recevrez pas de compensation financière pour votre participation à ce projet de recherche.

### **EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de toute procédure reliée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le chercheur responsable de ce projet de recherche et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

### **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche et le comité d'éthique de la recherche du CHUM peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez du projet ou êtes retiré(e) du projet, l'information et le matériel déjà recueillis dans le cadre de ce projet seront néanmoins conservés, analysés ou utilisés pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement et par écrit.

### **AUTRES TRAITEMENTS POSSIBLES**

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude, votre médecin discutera avec vous des autres traitements disponibles.

### **IDENTIFICATION DES PERSONNES-RESSOURCES**

Si vous avez des questions en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable, Dr Daniel Von

Renteln, ou avec une personne de l'équipe de recherche au numéro suivant: 514-890-8000, poste 30655 ou 30916, entre 8h00 et 16h00, du lundi au vendredi.

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler vous pouvez communiquer avec le commissaire aux plaintes et à la qualité des services du CHUM, au 514-890-8484.

**INFORMATION AU SUJET DE L'ÉTUDE SUR UN SITE INTERNET**

Une description de cette étude est disponible en anglais seulement sur <http://www.ClinicalTrials.gov>. Ce site ne contient aucune information permettant de vous identifier. Le site inclura tout au plus un sommaire des résultats lorsqu'ils seront disponibles. Vous pouvez consulter ce site en tout temps. Le numéro d'enregistrement de ce projet est le NCT04548947.

**SIGNATURE**

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

J'autorise le médecin de l'étude et son équipe de recherche à consulter mon dossier médical.

Je consens à ce que mes données recueillies dans le cadre du présent projet soient utilisées dans des projets de recherche futurs en lien avec l'étude, conditionnellement à leur approbation par un comité d'éthique de la recherche.	OUI	NON
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

---

Nom (en lettres moulées)

Signature du/de la participant(e)

Date

**SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE CONSENTEMENT, SI DIFFÉRENTE DU CHERCHEUR RESPONSABLE DU PROJET DE RECHERCHE**

J'ai expliqué au/à la participant(e) le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il/elle m'a posées.

---

Nom (en lettres moulées)

Signature de la personne qui obtient le consentement

Date

**ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE**

Je certifie qu'on a expliqué au/à la participant(e) le présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au/à la participant(e).

---

Étude ORISE – Formulaire de consentement  
Version CHUM 2.0 du 11 août 2021

Page 7 de 8

**SIGNATURE D'UN TÉMOIN**

**OUI**       **NON**

La signature d'un témoin est requise pour les raisons suivantes:

- Difficulté ou incapacité à lire- La personne (témoin impartial) qui appose sa signature ci-dessous atteste qu'on a lu le formulaire de consentement et qu'on a expliqué précisément le projet au (à la) participant(e), qui semble l'avoir compris.
- Incompréhension de la langue du formulaire de consentement - La personne qui appose sa signature ci-dessous a fait fonction d'interprète pour le ou la participant(e) au cours du processus visant à obtenir le consentement.

---

Nom (en lettres moulées)

Signature du témoin

Date

**Veillez noter:**

Il faut consigner dans le dossier de recherche du (de la) participant(e), le cas échéant, d'autres renseignements sur l'aide fournie au cours du processus visant à obtenir le consentement.

**APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE**

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet et en assurera le suivi.

## ANNEXE 2 : Formulaire anglais d'information et de consentement



**APPROUVÉ – CÉR CHUM**

DATE: 3 septembre 2021  
INITIALES: YP



### INFORMATION AND CONSENT FORM

**Project title:** Does routine submucosal injection improve complete resection of 4-20 mm neoplastic colorectal polyps?

**Principal investigator:** Dr. Daniel Von Renteln, Gastroenterologist, CHUM

**Co-investigators:** Dr. Simon Bouchard, Dr. Mickael Bouin, Dr. Erik Deslandres and Dr. Sacha Sidani Gastroenterologists

**Sponsor:** Boston Scientific

**No of the project at the CHUM:** 20.111

---

## **PREAMBLE**

You are being invited to take part in a research project because you will be undergoing a colonoscopy during which a polyp may be detected and removed. Before agreeing to take part in this project and to sign this informed consent form, please take your time to read and consider carefully the following information.

This form may contain terms which you do not understand. Please ask the principal investigator or other members of the research team any questions you feel might be helpful and to explain any word or information which is not clear to you.

## **NATURE AND OBJECTIVES OF THE STUDY**

One of the procedures that is commonly performed during colonoscopy is the resection (destruction) of abnormal cell growths called "polyps". Polyps are clusters of cells that may be benign (harmless) to the patient. Polyps can grow and develop on the mucosal layers of the colon. In current medical practice, polyps are removed during colonoscopy, regardless of their size, and are then analyzed in the pathology laboratory to confirm whether they are potentially cancerous, precancerous, or not. The conventional method used by specialists to remove these polyps is the "hot snare" method in which the polyps are cut with an electrified snare (or magnifying glass) that stops the bleeding by cauterization (destruction of blood vessels by heat). However, this technique can cause damage that will make analysis by the pathologist more difficult. In addition, the addition of heat also increases the risk of late bleeding, i.e., when the procedure is over.

Recently, another technique has been introduced into practice, but without heat: the "cold snare" technique. According to several studies, this polypectomy technique, with submucosal injection preceding the resection, increases the level of resection removal. A commercial submucosal injection creates an increase in size or a swelling under the polyp in order to better remove it. Indeed, for large polyps of 10-20mm that are sometimes difficult to cut, the level of complete resection is higher with a submucosal injection compared to a resection without this injection. Its use just before resection is known to reduce some complications of the procedure, such as perforation. There is no known risk associated with it at this time.

For this research project, we will use this technique in combination with a commercial submucosal injection called Orise. This will allow us to take samples of less damaged polyps allowing for better analysis of the samples and a better assessment of the level of completion of the removal.

The main goal of this research project is to evaluate the rate of complete removal of 4-20 mm polyps using the cold snare polypectomy technique in combination with the commercial submucosal injection.

## **NUMBER OF STUDY PARTICIPANTS AND LENGTH OF THE PARTICIPATION**

Approximately 435 CHUM patients will be invited to participate in the research project. The expected duration of this research project is approximately 12 months. The duration of your participation will be the time required for the colonoscopy examination that you are about to undergo as part of your regular medical follow-up, as well as a telephone call 14 days following the procedure lasting a maximum of 5 minutes.

## **NATURE OF PARTICIPATION REQUESTED/ CONDUCT OF THE STUDY/PROCEDURES**

This study will consist of 3 phases:

- 1) The determination of eligibility phase
- 2) The treatment phase (maximum of 60 minutes)
- 3) The follow-up phase

ORISE study – Information and consent form  
CHUM version 2.0 du 11 aout 2021

Page 2 of 7

### **1) The determination of eligibility phase**

All patients scheduled for colonoscopy will be approached to participate in this study.

### **2) The treatment phase (maximum 60 minutes)**

If you agree to participate in the study, after signing this form, you will undergo your colonoscopy examination as scheduled. During the procedure, you will be given medication for sedation purposes to calm you down and ensure that you are physically comfortable. This intravenous medication is standard clinical practice for anyone undergoing such a procedure. If polyps are detected during the examination, your study physician will take note of certain information regarding the characteristics of these polyps (their location, size and appearance, etc.).

If polyps between 4 and 20 mm in size are detected during the examination, they will be removed using the cold loop technique in which an injection of 5ml of commercial solution under the mucosa will be performed.

For each polyp removed, measuring between 4 and 9 mm, 2 samples (or biopsies) will be taken and for each polyp, measuring between 10 and 20 mm, 4 samples (or biopsies) will be taken at the respective resection sites. These samples will be sent to the CHUM pathology laboratory for analysis according to World Health Organization (WHO) criteria.

All polyps detected during the examination will be removed and lifted by commercial injection as needed, regardless of size, and sent for analysis to the pathology laboratory as per the standard of care. No polyps will be left in place as a result of your participation in this project.

### **3) The follow-up phase**

After the procedure, you will be monitored by the endoscopy unit nurses in the observation room for approximately 60 minutes or more before being discharged when you have recovered from the effects of sedation.

14 days after the procedure, you will be contacted by a member of the research team by telephone for a maximum of 5 minutes to ask you about possible adverse effects related to the procedure. This call will be made for research purposes only as it is not part of the standard procedure.

As part of your clinical follow-up and not as part of this research, you may also be contacted or seen in an outpatient clinic to receive the pathology results of polyps removed according to standard practices at the CHUM.

### **RISKS AND INCONVENIENCES**

There are no known risks associated with the cold loop technique for polyp removal. On the contrary, this technique seems to decrease the risk of complications. However, perforation of the bowel wall and bleeding are still possible.

There are also common risks associated with colonoscopy, including those related to sedation (e.g., hypotension, low oxygen levels, allergic reactions, pneumonia) and the procedure itself (e.g., colonic tear that may require surgery, bleeding, infection). However, the risks associated with a colonoscopy remain whether or not you participate in the study, and your doctor will discuss these with you.

### **BENEFITS**

You will not obtain any personal benefit from your participation in this research project. At the very least, the results obtained will contribute to the progress of the knowledge in this field.

### **CONFIDENTIALITY**

During your participation in this study, the principal investigator and the research team will collect and record information about you in a study file. They will collect only the information required to meet the scientific goals of the study.

ORISE study – Information and consent form  
CHUM version 2.0 du 11 aout 2021

The study file may include information from your medical charts concerning your past and current state of health, your lifestyle, as well as the results of the tests, exams, and procedures that you will undergo during this research project. Your research file could also contain other information, such as your name, sex, date of birth and ethnic origin.

All data and study samples collected during the research project (including personal information and samples) will remain strictly confidential to the extent provided by law. You will be identified by a code number only. The key to the code linking your name to your study file will be kept by the principal investigator of this research project.

To ensure your safety, a copy of this information and consent form is included in your medical chart. Furthermore, the results of certain tests carried out for the research purposes could be added depending on the context. As a result, any person or company whom you give access to your medical chart will have access to this information.

The principal investigator or a member of the research team will forward your coded data to the sponsor.

The principal investigator or a member of the research team will provide the sponsor coded data about you. However, the sponsor outside of Québec are required to respect the confidentiality equivalent to the rules in effect in Quebec and Canada, regardless of the country to which your data may be transferred.

The study data will be stored for at least 10 years after the end of the study by the principal investigator and the sponsor.

The study data may be published or shared during scientific discussions, however it will not be possible to identify you.

For monitoring, control, safety, security, and authorization of the study drug by regulatory bodies, your study file as well as your medical charts may be examined by a person mandated by Canadian or international regulatory authorities, such as Health Canada, as well as by representatives of the sponsor, the institution, or the Research Ethics Board. All these individuals and organizations will have access to your personal data, but they adhere to policies on confidentiality.

You have the right to consult your study file in order to verify the information gathered, and to have it corrected if necessary.

#### **COMMUNICATION OF OVERALL RESULTS**

You can find out the overall results of this study if you ask the principal investigator at the end of the study.

#### **POSSIBLE MARKETING**

Research results from your participation in this project could lead to the creation of commercial products. However, in this situation you will not be entitled to any financial compensation.

#### **FUNDING OF THE PROJECT**

The principal investigator and the institution received funding of the sponsor to carry out this research project.

#### **COMPENSATION**

You will not receive financial compensation for participating in this research study.



### **SHOULD YOU SUFFER ANY HARM**

Should you suffer harm of any kind following administration of the study drug, or following any other procedure related to the research study, you will receive the appropriate care and services required by your state of health.

By agreeing to participate in this research project, you are not waiving any of your legal rights nor discharging the principal investigator, the sponsor or funding agency or the institution, of their civil and professional responsibilities.

### **VOLUNTARY PARTICIPATION AND THE RIGHT TO WITHDRAW**

Your participation in this research project is voluntary. Therefore, you may refuse to participate. You may also withdraw from the project at any time, without giving any reason, by informing the principal investigator of this project or a member of the research team.

Your decision not to participate in the study, or to withdraw from it, will have no impact on the quality of care and services to which you are otherwise entitled, or on your relationship with the clinical team providing them.

The study doctor, the Research Ethics Board and the sponsor may put an end to your participation without your consent. This may happen if new findings or information indicate that participation is no longer in your interest, if you do not follow study instructions, or if there are administrative reasons to terminate the project.

If you withdraw from the study or are withdrawn from the study, no further data will be collected and no further samples will be taken. The information and the biological material collected during the study will nonetheless be stored, analyzed or used to protect the scientific integrity of the research project as specified in this document.

Any new findings that could influence your decision to stay in the research project will be shared with you as soon as possible.

### **ALTERNATIVE TREATMENTS**

If you do not wish to take part in the study, your doctor will discuss your treatment options with you.

### **IDENTIFICATION OF CONTACTS**

If you have questions, or if you have a problem you think may be related to the study, or if you would like to withdraw, you may communicate with the study doctor, Dr. Daniel von Renteln, or with a member of the research team at the following number: 514-890-8000, extension 30655 or 30916, between 8:00 a.m. and 4:00 p.m., Monday to Friday.

For any question concerning your rights as a research participant taking part in this study, or if you have comments, or wish to file a complaint, you may communicate with the local associate commissioner for complaints and service quality of the CHUM, at 514-890-8484.

### **INFORMATION CONCERNING THE STUDY AVAILABLE ON THE INTERNET**

A description of this study is available in English only on the web site <http://www.ClinicalTrials.gov>. This site does not contain any information that could identify you. The site will mainly include a summary of the results when they become available. You can check this web site any time. The registration number for this project is NCT04548947.

### **APPROVAL OF THE RESEARCH ETHICS BOARD**

The CHUM Research Ethics Board has given its ethical approval to the research project and will monitor it.

ORISE study – Information and consent form  
CHUM version 2.0 du 11 aout 2021

**SIGNATURE**

I have reviewed the information and consent form. Both the research study and the information and consent form were explained to me. My questions were answered, and I was given sufficient time to make a decision. After reflection, I consent to participate in this research study in accordance with the conditions stated above.

I authorize the research study team to have access to my medical record for the purposes of this study.

I consent to the use of my data collected in this project in future research projects related to the study, contingent upon approval by a research ethics board.	OUI	NON

---

Name (Please print)      Signature of the participant to the research project      Date

**SIGNATURE OF THE PERSON OBTAINING CONSENT, IF DIFFERENT FROM THE RESEARCHER RESPONSIBLE FOR THE RESEARCH PROJECT**

I have explained the research project and the terms of this information and consent form to the research participant, and I answered all his/her questions.

---

Name (Please print)      Signature of the person obtaining consent      Date

**COMMITMENT OF THE PRINCIPAL INVESTIGATOR AT THE CHUM**

I certify that this information and consent form was explained to the research participant, and that the questions the participant had were answered.

I undertake, together with the research team, to respect what was agreed upon in the information and consent form, and to give a signed and dated copy of this form to the research participant.

**WITNESS SIGNATURE**

**YES**       **NO**

Signature of the witness is required in the following cases:

- Difficulty reading or inability to read: The person (impartial witness) signing below attests that he/she has read the consent form and explained the project in detail to the participant, who appears to have understood it.
- Not understanding the language the consent form is in: The person signing below served as an interpreter for the participant during the consent process.

---

Name (Please print)      Signature of witness      Date

**Please Note:**

Any additional information about assistance given to the participant during the consent process must be noted in his/her research file.

### ANNEXE 3 : Processus d'obtention du consentement éclairé



ORISE STUDY (CE 20.111)

Subject ID :

Video file # :

PROCESSUS D'OBTENTION DU CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ	
<input type="checkbox"/>	Le sujet a pris le temps de lire le FIC principal et de comprendre les détails de l'étude.
<input type="checkbox"/>	Le sujet a eu la possibilité de poser toutes ses questions concernant le projet de recherche ainsi que toutes les procédures qui s'y rattache.
<input type="checkbox"/>	La nature de l'intervention endotherapeutique et ses risques (perforation, hémorragie, chirurgie d'urgence, hospitalisation, complications liées à la sédation), les avantages et les options thérapeutiques alternatives (p. ex. chirurgie) ont été discutés avec le patient et le patient consent à l'intervention.
<input type="checkbox"/>	Formulaire de consentement (version approuvée la plus récente) signé avant toute autre procédure.
<input type="checkbox"/>	Une copie signée en bonne et due forme du FIC remis au sujet.
Consentement obtenu par: _____ Nom	





Subject ID :

Video file #:

II. DEMOGRAPHICS

<b>Age:</b> ____ years old	
<b>Gender:</b> <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female	
<b>Weight:</b> ____ . ____ kg <b>Height:</b> ____ cm ( ____ . ____ lbs)                      ( ____ . ____ feet)	
<b>1st Degree family member received a diagnostic of CRC ?</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unknown	
<b>ASA Class:</b>	<input type="checkbox"/> I – Normal, <i>healthy</i> patient <i>without</i> systemic disease <input type="checkbox"/> II – Patient with <i>mild</i> systemic disease <input type="checkbox"/> III – Patient with <i>severe</i> systemic disease, which limits her/his activity but is not life-threatening
<b>Is the patient currently taking anticoagulants?</b>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes : <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Aspirin</li> <li><input type="checkbox"/> Clopidogrel</li> <li><input type="checkbox"/> Coumadin</li> <li><input type="checkbox"/> LMWH</li> <li><input type="checkbox"/> Other (specify): _____</li> </ul> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> <input type="checkbox"/> Was stopped ____ days ago  OR  <input type="checkbox"/> Was not stopped </div>

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_

Subject ID :

Video file #:

III. PROCEDURE

COLORECTAL LANDMARKS IDENTIFICATION ASSESSMENT	
Colonoscopy start: (time on screen)	At ___:___:___ (24h format)
Ileo-Caecal valve identified 1 <sup>st</sup> time: ("stopwatch")	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> At ___:___:___ (hh:mm:ss)
Appendiceal orifice identified: ("stopwatch")	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> At ___:___:___ (hh:mm:ss)
Terminal ileum intubated: ("stopwatch")	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> At ___:___:___ (hh:mm:ss) <b>Back in caecum:</b> At ___:___:___ (hh:mm:ss)
<b>Withdrawal time started:</b>	At ___:___:___ (hh:mm:ss)
Scope insertion length at the start of withdrawal:	___ cm
Rectum reached at: ("stopwatch")	At ___:___:___ (hh:mm:ss)
Scope removed from rectum: ("stopwatch")	At ___:___:___ (hh:mm:ss)
Total duration of withdrawal:	___ minutes
Completeness of Index colonoscopy	Yes <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> No, <b>Why?</b> <input type="checkbox"/> Poor bowel preparation <input type="checkbox"/> Technical difficulties <input type="checkbox"/> Please fill new CRF-index colo form for next scheduled Initial intervention, If applicable
USB key used:	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> No recording <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> Internal drive
Videofile name	.....

COLONOSCOPY DATA		
Boston Bowel Preparation Cleanliness score	Right Colon (0-3) : _____	3) Entire mucosa of colon segment seen well with no residual staining, small fragments of stool, or opaque liquid; (2) Minor amount of residual staining, small fragments of stool and/or opaque liquid, but mucosa of colon segment seen well; (1) Portion of mucosa of the colon segment seen, but other areas of the colon segment not well seen because of staining, residual stool, and/or opaque liquid; (0) Unprepared colon segment with mucosa not seen because of solid stool that cannot be cleared.
	Transverse colon (0-3) : _____	
	Left colon score (0-3) : _____	
	<b>Adequate bowel preparation :</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_



IV. POLYPS IDENTIFICATION (ALL)  N/A (not polyps detected)

#Polyp <sup>1</sup>	#Pot	Segment <sup>2</sup>	Size (mm)	PARIS class. <sup>3</sup>	Removed	Retrieved	Removal done as per COLD SNARE technique (4-20 mm) ?
1					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
2					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
3					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
4					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
5					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
6					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
7					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(#4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		

<sup>1</sup>Polyp # : same number to use for a same polyp all along this CRF

<sup>2</sup>Segment: (C) caecum, (A) ascending, (HF) hepatic flexure, (T) transverse, (SF) splenic flexure, (D) descending, (PS) proximal sigmoid, (DS) distal sigmoid, (R) rectum

<sup>3</sup>Paris classification: (Ip) pedunculated, (Is) sessile, (IIa) slightly elevated, (IIb) completely flat, (IIc) slightly depressed, (IIc+IIa) elevated and depressed, (III) ulcer, (IIc+III) excavated and depressed

Completed by (initials & date) :

IV. POLYPS IDENTIFICATION (ALL)  N/A (not polyps detected)

#Polyp <sup>1</sup>	#Pot	Segment <sup>2</sup>	Size (mm)	PARIS class. <sup>3</sup>	Removed	Retrieved	Removal done as per COLD SNARE technique (4-20 mm) ?
8					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
9					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
10					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
11					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
12					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
13					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		
14					<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> N/A(≠4-20mm)
Margin biopsies		Number of Biopsies : _____	If 4-9mm polyp = 2 biopsies If 10-20 mm polyp = 4 biopsies		<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N		

<sup>1</sup>Polyp # : same number to use for a same polyp all along this CRF

<sup>2</sup>Segment: (C) caecum, (A) ascending, (HF) hepatic flexure, (T) transverse, (SF) splenic flexure, (D) descending, (PS) proximal sigmoid, (DS) distal sigmoid, (R) rectum

<sup>3</sup>Paris classification: (Ip) pedunculated, (Is) sessile, (Ila) slightly elevated, (Ilb) completely flat, (Ilc) slightly depressed, (Ilic+Ila) elevated and depressed, (Ilii) ulcer, (Ilic+Ilii) excavated and depressed

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_

V. PROCEDURE ASSESSEMENT – POLYPS OF 4-20 mm  N/A (not polyps of 4-20mm removed)

	#P__	#P__ <input type="checkbox"/> N/A	#P__ <input type="checkbox"/> N/A	#P__ <input type="checkbox"/> N/A	
<b>Removal method for 1<sup>st</sup> cut<sup>1</sup></b> <i>(if not CS, explain why)</i>	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<p><b>Legend</b></p> <p><sup>1</sup> Removal method: (CS) cold snare, (HS) hot snare, (CF) cold forceps, (HF) hot forceps</p> <p><sup>2</sup> Bleeding: (No) no bleeding, (mild) self-limiting within 2 minutes, (clip/Tx) clip or other endoscopic intervention required</p> <p><sup>3</sup> Remnant after 1<sup>st</sup> cut: any visible remaining polyp tissue after resecting the polyp</p> <p><sup>4</sup> If remnant after 1<sup>st</sup> cut, how was it seen: (NBI) Narrow-banding imaging</p> <p><sup>5</sup> Tattoo Suggested to mark across from lesion, so only one injection is done</p> <p><sup>6</sup> Biopsies : - if polyp is &lt; 10 mm, 2 bx - if polyp is ≥ 10 mm (max 20 mm), 4 bx</p>
<b>Submucosal Injection</b>	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	
<b>Snare name/size</b> <i>(e.g. OL10)</i>	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	
<b>Bleeding<sup>2</sup></b>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P	
<b>Enbloc vs Pieces</b>	Number of pieces : _____	Number of pieces : _____	Number of pieces : _____	Number of pieces : _____	
<b>Visible remnant after 1<sup>st</sup> cut<sup>3</sup></b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
<b>Removal method for cut<sup>1</sup> of remnant</b> <i>(if not CS, explain why)</i>	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	
<b>Retrieved?</b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
<b>Bx<sup>6</sup> of margin sent for histology ?</b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	
<b>≥10mm polyps Tattooed<sup>5</sup>?</b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_

V. PROCEDURE ASSESSEMENT – POLYPS OF 4-20 mm (page 2)  N/A (less than 5 polyps of 4-20mm removed)

	#P	#P <input type="checkbox"/> N/A	#P <input type="checkbox"/> N/A	#P <input type="checkbox"/> N/A
<b>Removal method for 1<sup>st</sup> cut<sup>1</sup></b> <i>(if not CS, explain why)</i>	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :
<b>Submucosal Injection</b>	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL	<input type="checkbox"/> Y (Orise) <input type="checkbox"/> Y(Other) <input type="checkbox"/> N Volume of injection: _____ mL
<b>Snare name/size</b> <i>(e.g. OL10)</i>	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____	<input type="checkbox"/> Captivator Cold <input type="checkbox"/> Other : _____
<b>Bleeding<sup>2</sup></b>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Injection <input type="checkbox"/> Mild
<b>Enbloc vs Pieces</b>	<input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P Number of pieces : _____	<input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P Number of pieces : _____	<input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P Number of pieces : _____	<input type="checkbox"/> EB <input type="checkbox"/> P Number of pieces : _____
<b>Visible remnant after 1<sup>st</sup> cut?<sup>3</sup></b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N
<b>Removal method for cut<sup>1</sup> of remnant</b> <i>(if not CS, explain why)</i>	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :	<input type="checkbox"/> CS / Easy <input type="checkbox"/> CS / Difficult <input type="checkbox"/> Cautery required <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> HS <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> CF Reason :
<b>Retrieved?</b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N In 1 piece ? <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N
<b>Bx<sup>6</sup> of margin sent for histology ?</b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N
<b>≥10mm polyps Tattooed<sup>5</sup>?</b>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N

**Legend**

- <sup>1</sup> Removal method: (CS) cold snare, (HS) hot snare, (CF) cold forceps, (HF) hot forceps  
<sup>2</sup> Bleeding: (No) no bleeding, (mild) self-limiting within 2 minutes, (clip/Tx) clip or other endoscopic intervention required  
<sup>3</sup> Remnant after 1<sup>st</sup> cut: any visible remaining polyp tissue after resecting the polyp  
<sup>4</sup> If remnant after 1<sup>st</sup> cut, how was it seen: (NBI) Narrow-band imaging  
<sup>5</sup> Tattoo Suggested to mark across from lesion, so only one injection is done  
<sup>6</sup> Biopsies :  
 - if polyp is < 10 mm, 2 bx  
 - if polyp is ≥ 10 (max 20mm), 4 bx

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_

**VI. PATHOLOGY RESULTS**       N/A (not polyps detected)

#Polyp <sup>1</sup>	Histology <sup>2</sup>	Specimen size <sup>3</sup> (mm)	Fragmented	Marginal Bx Pos / Neg <sup>4</sup>	Microscopic size of neo <sup>5</sup> (mm)
1			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
2			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
3			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
4			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
5			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
6			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
7			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
8			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
9			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
10			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
11			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A
12			<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> N/A	<input type="checkbox"/> N/A

**Additional information :**

<sup>1</sup> As per Polyp Identification table page 4.

<sup>2</sup> Histology Legend :

Tubular adenoma = <b>TA</b>	Sessile serrated polyp = <b>SSP</b>
Tubular adenoma high grade dysplasia = <b>TA/HGD</b>	Sessile serrated polype with cytological dysplasia = <b>SSP/CD</b>
Villous adenoma = <b>VA</b>	Traditional serrated adenoma = <b>TSA</b>
Villous adenoma high grade dysplasia = <b>VA/HGD</b>	Adenocarcinoma = <b>Ca</b>
Tubulovillous adenoma = <b>TVA</b>	Preparation artifact = <b>PA</b>
Tubulovillous adenoma high grade dysplasia = <b>TVA/HGD</b>	Normal or mucosal prolapse = <b>NI/MP</b>
Hyperplasic polyp = <b>HP</b>	Other (specify) = <b>A</b>

<sup>3</sup> As per Polyp Identification table page 4.

<sup>4</sup> Not applicable when polyp was not removed by Cold Snare OR no biopsies of margins were sent to lab.

<sup>5</sup> Applicable only if pathology report indicates any signs of neoplasia, and if information is available in the report.

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_



ANNEXE 6 : Formulaire des effets adverses



ORISE STUDY (CE 20.111)

Subject ID :

Video file # :

ADVERSE EVENT FORM

N/A (no AE/SAE occurred)

An Adverse event is defined as a severe symptoms, worsening of a pre-existing disease or the subject requires any type of medical attention.

Adverse Event (symptom):			
Onset date/time:	___/___/___ (DD / MMM / YYYY)	__:__ (HH:MM)	Symptom started ___ days after procedure
Date site became aware of event:	___/___/___ (DD / MMM / YYYY)		
End date/time :	___/___/___ (DD / MMM / YYYY)	__:__ (HH:MM)	<input type="checkbox"/> Not resolved
Description of the event including test results and action taken	- Does the symptoms required any medical attention ? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No - Localisation of the symptom (as specific as possible) : _____ - Is there any other symptom related ? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No ; if yes, specify _____ - Qualification of symptom <u>as per participant</u> on a scale of 1 to 10, 1 = lower value and 10 = higher value (circle the corresponding answer) :		
	<div style="background-color: #cccccc; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>1   2   3   4   5   6   7   8   9   10</b> </div>		

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_

Subject ID :

Video file # :

**The below section MUST be filed out by the Principal Investigator only**

Adverse Event <sup>1</sup> :	
Severity:	<input type="checkbox"/> Mild <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe
SAE <sup>2</sup> :	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  If applicable, date of notification to IRB : ___ / ___ / ___ (DD / MMM / YYYY)
Description of the event including test results and action taken	          
Expected:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Relationship to the colonoscopy:	<input type="checkbox"/> Unrelated <input type="checkbox"/> Possibly related <input type="checkbox"/> Probably related <input type="checkbox"/> Related
Outcome:	<input type="checkbox"/> Resolved without residual effects } AE resolved after ___ days <input type="checkbox"/> Resolved with residual effects } (counting from beginning of symptom) <input type="checkbox"/> Not recovered - Not resolved <input type="checkbox"/> Recovering- Resolving <input type="checkbox"/> Death <input type="checkbox"/> Unknown

<sup>1</sup> Same as mentioned in page 1

<sup>2</sup> A Serious Adverse Event (SAE) is defined as an event that:

- Led to a death
- Led to a serious deterioration in the health of the subject that
  - resulted in a life-threatening illness or injury
  - resulted in permanent impairment of a body structure or a body function
  - required in-subject hospitalization or prolongation of existing hospitalization
  - resulted in medical or surgical intervention to prevent permanent impairment to a body structure or a body function
- Led to fetal distress, fetal death or a congenital abnormality or birth defect

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_



ANNEXE 7 : Formulaire de complétion



ORISE STUDY (CE 20.111)

Subject ID :

Video file # :

COMPLETION FORM

Date subject is considered off study<sup>1</sup>:      /      /            
(DD / MMM / YYYY)

Reason for end of study:

Study participation completed <sup>2</sup>

Rejected, participant not eligible

Withdrawal of consent.

Withdrawal due to adverse event

Deceased : Date of death :      /      /            
(DD / MMM / YYYY)

Lost to Follow-up<sup>3</sup>: Date of last contact:      /      /            
(DD / MMM / YYYY)

Other (specify) : \_\_\_\_\_

All data included in this CRF was Reviewed by : \_\_\_\_\_  
initials & date

*The Principal Investigator signature on this Case Report Form is performed electronically on REDCap.*

<sup>1</sup> Date should be the date of last contact with participant.

<sup>2</sup> All activities were performed as required by the protocol. If follow-up calls were not performed, participation is still completed, however a deviation must be documented.

<sup>3</sup> Lost to follow-up is applicable only when follow-up colonoscopy could not be performed.

Completed by (initials & date) : \_\_\_\_\_

ANNEXE 8 : Liste de suivi des visites



ORISE STUDY (CE 20.111)

Subject ID :

Video file #:

	Date (DD / MMM / YYYY)	Initiales
Index colo	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Patho	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Follow-up call 14 jours	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	

End of follow-up after 14 days (MMM / YYYY) : \_\_\_ / \_\_\_\_\_



ANNEXES 1 à 10 : *Case report forms* (CRF) pour l'étude h-APC  
ANNEXE 1 : Formulaire français d'information et de consentement



**APPROUVÉ – CÉR CHUM**

DATE: 18 décembre 2019  
INITIALES: YP



**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT**

**Titre du projet:** Ablation de la marge utilisant la méthode h-APC afin de prévenir la récurrence d'adénomes post-EMR

**Chercheur responsable:** D<sup>r</sup> Daniel Alexander Patrick von Renteln, gastro-entérologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Co-chercheurs:** D<sup>r</sup> Simon Bouchard et D<sup>r</sup> Bernard Faulques, gastro-entérologues, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**Commanditaire:** Erbe Elektromedizin GmbH

**No de projet au CHUM:** 19.119

---

## **PRÉAMBULE**

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous avez été référé pour une résection de polypes colorectaux. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

## **NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET DE RECHERCHE**

Votre médecin vous a référé(e) pour une « résection de muqueuse par endoscopie » (EMR) colorectale. Cette intervention est possible à l'aide d'un endoscope, soit un instrument mince semblable à un tube muni d'une lumière et d'une lentille. Ce dispositif permet d'enlever ou réséquer des polypes, au premier stade dans le tube digestif. Le but de la résection est de retirer tous les polypes, qui sont des excroissances cellulaires anormales.

Les polypes sont un amas de cellules qui peuvent être asymptomatiques. Les polypes peuvent grandir et se développer sur les couches muqueuses du colon. Lorsqu'un médecin découvre un polype, il opte généralement pour la résection du polype en évaluant le risque de ce dernier à devenir un cancer du côlon.

Sachant qu'il existe de hauts risques que les polypes colorectaux non-pédunculés, c'est-à-dire qu'ils se développent en cancer colorectal, il est très important que leur résection soit faite de manière la plus complète et sécuritaire possible. Cependant, la majorité des polypes non-pédunculés de plus de 2 centimètres sont retirés. Complètement, ce qui empêche le polype de revenir.

Il existe une possibilité d'utiliser une méthode hybride qui combine l'EMR, soit la méthode traditionnelle et une autre technique qui fait l'objet de ce projet de recherche soit la coagulation hybride du plasma avec de l'argon (h-APC) qui devrait permettre de diminuer la récurrence de réapparition de polypes à 5% comparativement à 21% selon la méthode traditionnelle.

La technique h-APC utilise un jet d'eau saline à haute pression pour dégager complètement les plus gros polypes. Nous croyons que cette méthode permettra alors de diminuer considérablement les effets secondaires et les complications.

Il existe très peu d'étude qui ont été menées avec une telle technique. C'est pour cette raison que la présente étude clinique permettra aux chercheurs de cette étude de voir si effectivement cette méthode hybride permet de diminuer la récurrence de polypes colorectaux lors du suivi à 4 mois et à 1 an.

Nous souhaitons également évaluer le temps additionnel requis pour effectuer la procédure et les taux de complication s'il y a lieu.

## **NOMBRE DE PARTICIPANT(E)S ET DURÉE DE LA PARTICIPATION**

100 patients participeront à cette étude aux États-Unis et en Italie, dont entre 30-40 patients du CHUM.

La durée de l'étude sera de 3 ans et votre participation sera de 1 an.

## **NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE**

Si vous acceptez de participer à l'étude, et après avoir signé le présent formulaire, votre participation à cette étude consistera à accepter que les chercheurs procèdent à une EMR initiale combinée avec la technique à l'étude (h-APC).

Dans cette étude, tous les participants auront la même intervention initiale hybride combinant la EMR et la coagulation hybride du plasma avec de l'argon (h-APC). Tous les participants à cette étude auront les deux techniques.

## **DÉROULEMENT DU PROJET/PROCÉDURES**

**Vous trouverez à la fin de ce formulaire un tableau présentant ces différentes phases.**

L'étude comprend trois (3) phases:

- 1) Détermination de l'éligibilité
- 2) Au cours de l'intervention
- 3) Suivi post-intervention:

### **1- Avant l'intervention hybride EMR et h-APC – Détermination de l'éligibilité (durée: 1 semaine):**

- Vous serez invité à subir une endoscopie pour déterminer si, en fonction de vos polypes, vous pouvez subir l'intervention hybride EMR et h-APC
- Si les résultats de l'endoscopie démontrent que vous pouvez participer à l'étude, vous serez invité à vous préparer préalablement pour la colonoscopie initiale à l'aide du guide de préparation qui vous sera donné (exemple: Bipeglyte).

### **2- Au cours de l'intervention (la durée de la procédure varie entre 15 et 30 minutes):**

- L'examen diagnostique sera effectué de la même façon, que vous acceptiez ou non de faire partie du projet. Tous les examens seront effectués par un expert en colonoscopie.
- Lors de cette intervention, vous serez allongé(e) sur le côté gauche et serez sous sédation, mais conscient(e). Cependant, à cause de la sédation donnée lors de la procédure, les patients ne se souviennent pas des douleurs ni de la procédure dans la grande majorité des cas (plus de 95 %). La sédation qui vous sera donnée est celle que l'on donne habituellement de façon standard. En cas d'allergie à cette médication, vous recevrez autre chose. Le dosage sera déterminé par un médecin anesthésiologiste.

### **3- Suivi post-intervention:**

- Après l'intervention, vous serez sous surveillance dans la salle d'observation pendant 60 minutes avant de recevoir votre congé.
- 14 à 30 jours suivants la procédure vous serez contacté(e) par téléphone par un assistant de recherche pour évaluer si des complications sont survenues suite à l'intervention, telles que des réactions allergiques, des infections, des saignements, lésions de la peau (perforations) et des crampes abdominales. Cet appel sera effectué dans le seul cadre de la recherche et ne fait pas partie du traitement standard.
- En cas de non-récurrence visible de polypes et de résultats négatifs de la biopsie (examen de dépistage du cancer dans le cadre de vos soins cliniques réguliers) environ 4 mois suivants la procédure, alors ce sera la fin de votre participation à l'étude.

- En cas de récurrence (retour) visible de polypes environ 4 mois suivants le EMR et le h-APC initiaux, vous serez invité(e) à subir une seconde colonoscopie, dites de surveillance, pour investiguer les effets indésirables. Ceci sera fait dans le cadre de votre traitement standard régulier.
- En cas de non-récurrence visible de polype mais de résultats positifs de la biopsie 2 à 8 semaines suivant la première colonoscopie, vous serez invité(e) à subir une seconde colonoscopie de surveillance avec retraitement comme une intervention EMR. Puis, vous serez invité(e) à subir une troisième colonoscopie de surveillance 2 à 12 semaines après la seconde colonoscopie. Ceci sera fait dans le cadre de votre traitement standard régulier.

À noter qu'à la fin de chacune de ces étapes, votre médecin de l'étude analysera votre état de santé afin de vous offrir le suivi adéquat suite à l'intervention EMR et h-APC.

### **VOS RESPONSABILITÉS ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES À PRENDRE**

En signant le présent formulaire de consentement, vous acceptez de suivre les consignes de votre médecin de l'étude, de vous présenter aux visites prévues en lien avec l'étude et de vous soumettre à toutes les évaluations requises dans le cadre de l'étude.

Vous devrez informer le plus rapidement possible votre médecin de l'étude ou un membre de son équipe, si vous présentez tout symptôme inhabituel ou effet secondaire, car cela pourrait avoir un impact sur votre santé. Vous pourrez les joindre au(x) numéro(s) de téléphone indiqué(s) dans la section «Identification des personnes ressources».

En cas d'urgence (soir, nuit, fin de semaine et jour férié), pour rapporter des effets secondaires ou toute lésion liée à la recherche, vous devrez vous présenter à l'urgence du CHUM au besoin et vous serez vu(e) par le médecin de garde en gastro-entérologie. Vous devrez mentionner que vous participez à ce projet de recherche.

### **RISQUES ET INCONVÉNIENTS**

La participation à cette étude vous exposera aux effets indésirables énumérés ci-dessous. Votre médecin de l'étude en discutera avec vous. Comme dans le cas de toute intervention expérimentale, d'autres effets indésirables inattendus et parfois graves peuvent faire leur apparition. Votre médecin de l'étude vous suivra de près pour voir si vous avez des effets indésirables.

#### **Risques associés à l'intervention EMR et h-APC à l'étude :**

- **Saignement abondant immédiat ou tardif**
  - Saignement immédiat lors de l'EMR (entre 2% et 10%)
  - Saignement survenant 14 jours après le premier suivi (entre 2% et 8%)
  - Saignement tardif demandant une hospitalisation, transfusion, colonoscopie de retraitement ou sigmoidoscopie, chirurgie ou une radiologie interventionnelle
- **Perforation causée par l'intervention EMR et h-APC (environ 1%)**
  - Muqueuse gastro-intestinale perforée et nécessitant intervention
- **Syndrome post-polypectomique causé par l'intervention EMR et h-APC (plus de 1%) c'est-à-dire :**
  - Douleur abdominale sévère assez intense pour une admission à l'hôpital ou à l'urgence

- Présence de leucocytose, c'est-à-dire une augmentation anormale du nombre de globules blancs dans le sang ou dans le sérum sanguin

### **AVANTAGES**

Il se peut que vous retiriez un bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche, mais on ne peut vous l'assurer. À tout le moins, les résultats obtenus grâce à votre participation contribueront à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

### **CONFIDENTIALITÉ**

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable de ce projet ainsi que les membres de son personnel de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet de recherche.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical, concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par la loi. Vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservé par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Pour assurer votre sécurité, une copie du formulaire de consentement sera versée dans votre dossier médical. Par conséquent, toute personne ou compagnie à qui vous donnerez accès à votre dossier médical aura accès à ces informations.

Les données de recherche codées pourront être transmises par le commanditaire à ses partenaires commerciaux. Cependant le commanditaire et ses partenaires à l'étranger sont tenus de respecter les règles de confidentialité en vigueur au Québec et au Canada, et ce, quels que soient les pays.

Ces données de recherche seront conservées pendant au moins 10 ans par le chercheur responsable de ce projet de recherche et le commanditaire.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance, de contrôle, de protection et de sécurité votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par des organismes réglementaires, au Canada ou à l'étranger, tel que Santé Canada, ainsi que par des personnes mandatées de l'établissement ou du comité d'éthique de la recherche. Ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin.

### **COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX**

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.



### **FINANCEMENT DU PROJET**

Le chercheur responsable du projet et l'établissement ont reçu un financement du commanditaire pour mener à bien ce projet de recherche.

### **COMPENSATION**

Vous ne recevrez aucune compensation monétaire pour votre participation à ce projet de recherche.

### **EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration de toute procédure reliée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le chercheur responsable de ce projet de recherche, le commanditaire et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

### **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT**

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche, le comité d'éthique de la recherche, le commanditaire peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez du projet ou êtes retiré(e) du projet, l'information et le matériel déjà recueillis dans le cadre de ce projet seront néanmoins conservés, analysés ou utilisés pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait avoir un impact sur votre décision de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée rapidement.

### **AUTRES TRAITEMENTS POSSIBLES**

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude, votre médecin discutera avec vous des autres traitements disponibles.

### **IDENTIFICATION DES PERSONNES-RESSOURCES**

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable, Dr Daniel von Renteln, ou avec une personne de l'équipe de recherche au numéro suivant: (514) 890-8000, poste 30919 ou 30655, entre 8h00 et 16h00, du lundi au vendredi.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant(e) à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services du CHUM, au numéro 514-890-8484.

**INFORMATION AU SUJET DE L'ÉTUDE SUR UN SITE INTERNET**

Une description de cette étude est disponible en anglais seulement sur <http://www.ClinicalTrials.gov>. Ce site ne contient aucune information permettant de vous identifier. Le site inclura tout au plus un sommaire des résultats lorsqu'ils seront disponibles. Vous pouvez consulter ce site en tout temps. Le numéro d'enregistrement de ce projet est le NCT04015765.

### **SIGNATURE**

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.

---

Nom (en lettres moulées)                      Signature du/de la participant(e)                      Date

### **SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE CONSENTEMENT**

J'ai expliqué au/à la participant(e) le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il/elle m'a posées.

---

Nom (en lettres moulées)                      Signature de la personne qui obtient le consentement                      Date

### **ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE AU CHUM**

Je certifie qu'on a expliqué au/à la participant(e) le présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au/à la participant(e).

### **SIGNATURE D'UN TÉMOIN**

**OUI**                       **NON**

La signature d'un témoin est requise pour les raisons suivantes:

- Difficulté ou incapacité à lire - La personne (témoin impartial) qui appose sa signature ci-dessous atteste qu'on a lu le formulaire de consentement et qu'on a expliqué précisément le projet au (à la) participant(e), qui semble l'avoir compris.
- Incompréhension de la langue du formulaire de consentement - La personne qui appose sa signature ci-dessous a fait fonction d'interprète pour le ou la participant(e) au cours du processus visant à obtenir le consentement.

---

Nom (en lettres moulées)                      Signature du témoin                      Date

**Veillez noter:**

Il faut consigner dans le dossier de recherche du(de la) participant(e), le cas échéant, d'autres renseignements sur l'aide fournie au cours du processus visant à obtenir le consentement.

**APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE**

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet et assurera le suivi du projet pour les établissements du réseau de la santé et des services sociaux du Québec participants.

**Figure 1.** Tableau des visites et procédures de l'étude

Temps	Visite d'éligibilité		Intervention endoscopique	Visites de suivi		
	Avant la colonoscopie index	Pendant la colonoscopie index		14 à 30 jours suivants l'intervention endoscopique	4 mois (± 2 mois) suivants l'intervention endoscopique	Optionnel : 4 mois (± 2 mois) après la première colonoscopie de surveillance
<b>Procédures et activités</b>	Évaluation d'éligibilité (critères d'inclusion et exclusion)	Endoscopie d'éligibilité des polypes	Résection endoscopique du ou des polype(s) et méthode h-APC hybride	Appel de suivi ou visite en personne	Première colonoscopie de surveillance	Deuxième colonoscopie de surveillance (s'il y a lieu)
<b>Collection des données</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères d'éligibilité et formulaire de recrutement</li> <li>• Consentement du patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Données sur le ou les polype(s)</li> </ul>	Documentation du : <ul style="list-style-type: none"> <li>• formulaire pré-procédure</li> <li>• formulaire de résection</li> <li>• complications (effets secondaires, s'il y a lieu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentation de l'histologie des polypes</li> <li>• Complications (effets secondaires, s'il y a lieu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentation de la colonoscopie de surveillance</li> <li>• Complications (effets secondaires, s'il y a lieu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentation de la colonoscopie de surveillance 2</li> <li>• Complications (effets secondaires, s'il y a lieu)</li> </ul>

ANNEXE 2 : Formulaire anglais d'information et de consentement



**APPROUVÉ – CÉR CHUM**

DATE: 18 décembre 2019  
INITIALES: YP



**INFORMATION AND CONSENT FORM**

**Project title:** Hybrid-APC margin ablation to prevent post EMR adenoma recurrence

**Principal investigator:** Dr. Daniel von Renteln, Gastroenterologist, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**Co-investigators:** Dr. Simon Bouchard and Dr. Bernard Faulques, Gastroenterologists, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

**Sponsor:** ERBE Elektromedizin GmbH

**No of the project at the CHUM:** 19.119

---

## **PREAMBLE**

You are being invited to take part in a research project because you have been referred for a colorectal polyps resection. Before agreeing to take part in this project and to sign this informed consent form, please take your time to read and consider carefully the following information.

This form may contain terms which you do not understand. Please ask the principal investigator or other members of the research team any questions you feel might be helpful and to explain any word or information which is not clear to you.

## **NATURE AND OBJECTIVES OF THE STUDY**

Your doctor has referred you for "endoscopic mucosal resection" (EMR) of the colorectal lining. This procedure is possible with an endoscope, a thin instrument similar to a tube with a light and a lens. This device is used to remove or resect polyps in the first stage in the digestive tract. The purpose of resection is to remove all polyps, which are abnormal cellular growths.

Polyps are a cluster of cells that can be asymptomatic. Polyps can grow and develop on the mucous layers of the colon. When a doctor discovers a polyp, he or she usually chooses to resect the polyp by assessing the risk of the polyp becoming colon cancer.

Knowing that there is a high risk that non-pedunculated colorectal polyps, i. e. that they develop into colorectal cancer, it is very important that their resection be done as completely and safely as possible. However, the majority of non-pedunculated polyps larger than 2 cm are removed. Completely, which prevents the polyp from returning.

There is a possibility of using a hybrid method that combines EMR, either the traditional method and another technique that is the subject of this research project or the hybrid coagulation of plasma with argon (h-APC) which should reduce the recurrence of polyps reappearance to 5% compared to 21% using the traditional method.

The h-APC technique uses a high-pressure saline water jet to completely remove the largest polyps. We believe that this method will then significantly reduce side effects and complications.

There are very few studies that have been conducted with such a technique. For this reason, this clinical study will allow the researchers in this study to see if this hybrid method effectively reduces the recurrence of colorectal polyps at the 4-month and 1-year follow-up.

We also want to assess the additional time required to perform the procedure and complication rates, if any.

## **NUMBER OF STUDY PARTICIPANTS AND LENGTH OF THE PARTICIPATION**

100 patients will participate in this study in the United States and Italy, including 30-40 CHUM patients.

The duration of the study will be 3 years and your participation will be 1 year.

## **NATURE OF THE PARTICIPATION REQUESTED**

If you agree to participate in the study, and after signing this form, your participation in this study will be to agree that the researchers will conduct an initial TRA combined with the technique under study (h-APC).

In this study, all participants will have the same initial hybrid intervention combining EMR and hybrid coagulation of plasma with argon (h-APC). All participants in this study will have both techniques.

## **CONDUCT OF THE STUDY/PROCEDURES**

### **AT THE END OF THIS FORM YOU WILL FIND A TABLE SHOWING THESE DIFFERENT PHASES.**

The study consists of three (3) phases:

1) Determination of eligibility

2) During the intervention

3) Post-intervention follow-up:

**1. Before the hybrid EMR and h-APC intervention - Determination of eligibility (duration: 1 week):**

- You will be invited to undergo endoscopy to determine if, based on your polyps, you can undergo the hybrid EMR and h-APC procedure
- If the results of the endoscopy show that you can participate in the study, you will be asked to prepare yourself beforehand for the initial colonoscopy using the preparation guide that will be given to you (example: Bipeglyte).

**2. During the intervention (the duration of the procedure varies between 15 and 30 minutes):**

- The diagnostic test will be performed in the same way, whether or not you agree to be part of the project. All examinations will be performed by a colonoscopy expert.
- During this procedure, you will lie on your left side and be sedated, but conscious. However, due to the sedation given during the procedure, patients do not remember the pain or the procedure in the vast majority of cases (more than 95%). The sedation that will be given to you is the one that is usually given in a standard way. If you are allergic to this medication, you will receive something else. The dosage will be determined by an anesthesiologist.

**3. Post-intervention follow-up:**

- After the procedure, you will be monitored in the observation room for 60 minutes before being discharged.
- 14 to 30 days after the procedure you will be contacted by phone by a research assistant to assess whether complications have occurred following the procedure, such as allergic reactions, infections, bleeding, skin lesions (perforations) and abdominal cramps. This call will be made only for research purposes and is not part of the standard processing.
- If there is a visible non-recurrence of polyps and negative biopsy results (cancer screening as part of your regular clinical care) approximately 4 months after the procedure, then this will be the end of your participation in the study.
- In case of visible recurrence (return) of polyps approximately 4 months after the initial EMR and h-APC, you will be invited to undergo a second colonoscopy, called surveillance, to investigate the adverse effects. This will be done as part of your regular standard treatment.
- If there is a visible non-recurrence of polyp but positive biopsy results 2 to 8 weeks after the first colonoscopy, you will be invited to undergo a second surveillance colonoscopy with reprocessing as an EMR procedure. Then, you will be invited to undergo a third surveillance colonoscopy 2 to 12 weeks after the second colonoscopy. This will be done as part of your regular standard treatment.

Note that at the end of each of these steps, your study physician will analyze your state of health in order to offer you the appropriate follow-up following the EMR and h-APC procedure.

**YOUR RESPONSIBILITIES AND IMPORTANT PRECAUTIONS TO BE TAKEN**

By signing this consent form, you agree to follow the instructions of your study physician, attend scheduled study visits and submit to all assessments required for the study.



You should inform your doctor of the study or a member of his or her team as soon as possible if you have any unusual symptoms or side effects, as this could have an impact on your health. You can reach them at the telephone number(s) indicated in the "Contact Person Identification" section.

In case of an emergency (evening, night, weekend and statutory holiday), to report side effects or any research-related injury, you must go to the CHUM emergency room if necessary and you will be seen by the on-call gastroenterology doctor. You will need to mention that you are participating in this research project.

### **RISKS AND INCONVENIENCES**

Participation in this study will expose you to the adverse effects listed below. Your study doctor will discuss this with you. As with any experimental intervention, other unexpected and sometimes serious adverse events may occur. Your study doctor will follow you closely to see if you have any side effects.

#### **Risks associated with the EMR and h-APC intervention under study:**

- **Heavy bleeding immediately or late**
  - Immediate bleeding during EMR (between 2% and 10%)
  - Bleeding occurring 14 days after the first follow-up (between 2% and 8%)
  - Late bleeding requiring hospitalization, transfusion, reprocessing colonoscopy or sigmoidoscopy, surgery or interventional radiology
- **Perforation caused by EMR and h-APC intervention (about 1%)**
  - Perforated gastrointestinal mucosa requiring intervention
- **Post-polypectomic syndrome caused by the EMR and h-APC intervention (more than 1%) i.e.:**
  - Severe abdominal pain severe enough for hospital or emergency admission
  - Presence of leukocytosis, i.e. an abnormal increase in the number of white blood cells in the blood or blood serum

### **BENEFITS**

You may receive a personal benefit from your participation in this research project, but you cannot be assured of this. At the very least, the results obtained through your participation will contribute to the advancement of knowledge in this area.

### **CONFIDENTIALITY**

During your participation in this research project, the researcher responsible for this project and his or her research staff will collect, in a research file, the information about you that is necessary to meet the scientific objectives of this research project.

This information may include information contained in your medical file regarding your past and present health status, lifestyle habits and the results of all tests, examinations and procedures that will be performed. Your file may also include other information such as your name, gender, date of birth and ethnic origin.

All information collected will remain confidential to the extent permitted by law. You will only be identified by a code number. The key to the code linking your name to your research file will be kept by the researcher responsible for this research project.

For your safety, a copy of the consent form will be placed in your medical file. Therefore, any person or company to whom you give access to your medical file will have access to this information.

## **COMMUNICATION OF OVERALL RESULTS**

You will be able to find out the general results of this study if you request it from the responsible researcher at the end of the study.

## **POSSIBLE MARKETING**

Your participation in this research project may lead to the creation of commercial products that may eventually be protected by a patent and/or other intellectual property rights. However, in this situation you will not be entitled to any financial compensation.

## **FUNDING OF THE PROJECT**

The principal investigator and the institution received funding from the sponsor to carry out this research project.

## **COMPENSATION**

You will not receive financial compensation for participating in this research study.

## **SHOULD YOU SUFFER ANY HARM**

Should you suffer any prejudice as a result of the administration of any procedure related to this research project, you will receive all the care and services required by your state of health.

By agreeing to participate in this research project, you are not waiving any of your rights and you are not releasing the researcher responsible for this research project, the sponsor and the establishment of their civil and professional liability.

## **VOLUNTARY PARTICIPATION AND THE RIGHT TO WITHDRAW**

Your participation in this research project is voluntary. You are therefore free to refuse to participate. You may also withdraw from this project at any time, without giving reasons, by informing the research team.

Your decision not to participate in or withdraw from this research project will not affect the quality of care and services to which you are entitled or your relationship with the teams that provide them.

The researcher responsible for this research project, the research ethics board, the sponsor may terminate your participation without your consent. This may happen if new discoveries or information indicate that your participation in the project is no longer in your interest, if you do not comply with the instructions of the research project or if there are administrative reasons to abandon the project.

If you withdraw from the project or are withdrawn from the project, the information and material already collected as part of this project will nevertheless be retained, analyzed or used to ensure the integrity of the project.

Any new knowledge acquired during the course of the project that may have an impact on your decision to continue to participate in this project will be communicated to you promptly.

## **ALTERNATIVE TREATMENTS**

If you decide not to participate in this study, your doctor will discuss with you the other treatments available.

## **IDENTIFICATION OF CONTACT PEOPLE**

If you have any questions or problems related to the research project, or if you wish to withdraw from it, you may contact the lead researcher, Dr. Daniel von Renteln, or a member of the research team at the following number: (514) 890-8000, extension 30919 or 30655, between 8:00 am and 4:00 pm, Monday to Friday.

If you have any questions about your rights as a participant in this research project or if you have any complaints or comments, you can contact the local CHUM complaints and service quality commissioner at (514) 890-8484.

**INFORMATION CONCERNING THE STUDY AVAILABLE ON THE INTERNET**

A description of this study is available at <http://www.ClinicalTrials.gov>. This site does not contain any information that could identify you. The site will include at most a summary of the results when they become available. You can visit this site at any time. The registration number for this project is NCT04015765.

**SIGNATURE**

I have reviewed the information and consent form. Both the research study and the information and consent form were explained to me. My questions were answered, and I was given sufficient time to make a decision. After reflection, I consent to participate in this research study in accordance with the conditions stated above.

I authorize the research study team to have access to my medical record for the purposes of this study.

---

Name (Please print)                      Signature of the participant to the research project                      Date

**SIGNATURE OF THE PERSON OBTAINING CONSENT, IF OTHER THAN THE INVESTIGATOR RESPONSIBLE POUR THE RESEARCH PROJECT**

I have explained the research project and the terms of this information and consent form to the research participant, and I answered all his/her questions.

---

Name (Please print)                      Signature of the person obtaining consent                      Date

**COMMITMENT OF THE PRINCIPAL INVESTIGATOR AT THE CHUM**

I certify that this information and consent form was explained to the research participant, and that the questions the participant had were answered.

I undertake, together with the research team, to respect what was agreed upon in the information and consent form, and to give a signed and dated copy of this form to the research participant.

**WITNESS SIGNATURE**

**YES       NO**

Signature of the witness is required in the following cases:

- Difficulty reading or inability to read: The person (impartial witness) signing below attests that he/she has read the consent form and explained the project in detail to the participant, who appears to have understood it.
- Not understanding the language the consent form is in: The person signing below served as an interpreter for the participant during the consent process.

---

Name (Please print)                      Signature of witness                      Date

**Please Note:**

Any additional information about assistance given to the participant during the consent process must be noted in his/her research file.


**APPROVAL OF THE RESEARCH ETHICS BOARD**

The CHUM Research Ethics Board approved this study and is responsible for the monitoring it.

**Figure 1: Table of study visits and procedures**

	<b>Eligibility visit</b>	<b>Endoscopic intervention</b>		<b>Follow-up visits</b>		
<b>Time</b>	<b>Before colonoscopy index</b>	<b>During index colonoscopy</b>		<b>14 to 30 days</b> after the endoscopic procedure	<b>4 months</b> ( $\pm 2$ months) after the endoscopic procedure	<b>Optional:</b> 4 months ( $\pm 2$ months) after the first surveillance colonoscopy
<b>Procedures and activities</b>	<b>Eligibility assessment</b> (inclusion and exclusion criteria)	<b>Endoscopy of polyps eligibility</b>	<b>Endoscopic resection</b> of the polyp(s) and hybrid h-APC method	<b>Follow-up call or in-person visit</b>	<b>First surveillance colonoscopy</b>	<b>Second surveillance colonoscopy</b> (if applicable)
<b>Data Collection</b>	-Eligibility criteria and recruitment form -Patient consent	-Data on the polyp(s)	Documentation of the: -Pre-procedure form -Resection form -Complications (side effects, if any)	-Documentation of polyps histology -Complications (side effects, if any)	-Documentation of surveillance colonoscopy -Complications (side effects, if any)	-Documentation of surveillance colonoscopy 2 -Complications (side effects, if any)

## ANNEXE 3 : Processus de consentement

	<b>Processus pour FIC principal</b> Protocole : h-APC (CE 19.119) – Dr Daniel von Renteln Date : ____ - ____ - ____ #ID participant : 01- ____
---	---

### 1. DÉROULEMENT DU CONSENTEMENT DU FIC PRINCIPAL

- Le sujet a pris le temps de lire le formulaire d'information et de consentement (FIC) principal et de comprendre les détails de l'étude
- Le sujet a eu la possibilité de poser toutes ses questions
- Toutes les procédures ont été expliquées au sujet et toutes ses questions ont été répondues
- FIC principal, version FR  ou ANG , datée du \_\_\_\_\_ a été signé avant toute autre procédure
- Copie signée en bonne et due forme du FIC principal remis au sujet
- Consentement obtenu par: \_\_\_\_\_  
Nom et date (JJ/MMM/AAAA)

## ANNEXE 4 : Registre de consentement



### REGISTRE DES CONSENTEMENTS



Titre du protocole : Ablation de la récurrence utilisant la méthode h-APC afin de prévenir la récurrence d'adénomes post-EMR

Numéro du protocole : h-APC (CE19.119)

ID du participant : 01-

Nom et prénom du participant : \_\_\_\_\_

Type de projet*	Date de version du FIC utilisé (jj/mmm/aaaa)	FIC signé le (jj/mmm/aaaa)	Consente-ment obtenu par (initiales)	Présence d'un : 1 – N/Ap 2 – représentant légal 3 – témoin 4 – interprète <i>Inscrire le code</i>	Copie signée du FIC remise au participant le (jj/mmm/aaaa)	La copie a été remise : 1 - au patient 2 - poste 3 - courriel 4 - autre <i>Inscrire le code</i>	FIC / Addenda versé dans OACIS (✓)		
							Oui	Non	N/Ap
1									

\*Type de projet : 1- Projet principal

hAPC\Registre des consentements

RC-MON08-FRMC.01

v2.0 du 04Dec2019  
Page 1 de 1



## ANNEXE 5 : Formulaire de l'éligibilité



PROTOCOL: h-APC margin ablation (CE 19.119)

Eligibility – Form 1

Patient ID #   -

### I. ELIGIBILITY

<b>INCLUSION CRITERIA</b>		
The answer should be <b>YES</b> to all of the above criteria. If not, participant must be excluded.	<b>YES</b>	<b>NO</b>
I1. Signed informed consent form Date of signature (DD/MMM/YYYY) : ___ / ___ / ____ ICF version ____, dated _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I2. Adult patient aged ≥18 and ≤89 of any gender, ethnicity and race referred for endoscopic resection of all polyps equal or greater 20 mm, colon non-pedunculated colorectal polyp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>EXCLUSION CRITERIA</b>		
The answer should be <b>NO</b> to all of the above criteria. If not, participant must be excluded.	<b>YES</b>	<b>NO</b>
E1. Patients with coagulopathy with an elevated INR ≥1.5, or platelets <50	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E2. Poor general health ( <i>American Society of Anesthesiologists (ASA) &gt; 3</i> )	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E3. Pregnancy or breastfeeding	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E4. Patients with known (biopsy proven) invasive carcinoma in a potential study polyp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E5. Previous partial EMR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E6. Pedunculated polyps (as defined by Paris Classification type Ip or Isp)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E7. Patients with ulcerated depressed lesions (as defined by Paris Classification type III)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E8. Patients with inflammatory bowel disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E9. Poor bowel preparation (Boston bowel prep score ≤2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E10. Need for ESD for complete resection prior to APC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Is the participant eligible for this research project?     Yes     No

\_\_\_\_\_

Principal or sub-Investigator

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_

Date (DD/MMM/YYYY)

ANNEXE 6 : Formulaire de pré-procédure



Protocol: hAPC (CE 19.119)

Pre-procedure Form 2

Patient ID #  -

Date of Procedure:  /  /  (dd/mm/yyyy)

**PATIENT**

Age	<input type="text"/> years
Gender	<input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female
BMI	<input type="text"/> . <input type="text"/>
ASA class	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Major comorbidities	<input type="checkbox"/> None
	<input type="checkbox"/> Cardiovascular
	<input type="checkbox"/> Respiratory
	<input type="checkbox"/> Renal
	<input type="checkbox"/> Other, specify: _____

Anticoagulation (past 10 days)?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
If YES, specify:		Last dose?	Restart, when?
<input type="checkbox"/> ASA (Aspirin)		<input type="text"/> days ago	in <input type="text"/> day(s)
<input type="checkbox"/> Clopidogrel (Plavix)		<input type="text"/> days ago	in <input type="text"/> day(s)
<input type="checkbox"/> Warfarin (Coumadin)		<input type="text"/> days ago	in <input type="text"/> day(s)
<input type="checkbox"/> Novel anticoagulant, specify: _____		<input type="text"/> days ago	in <input type="text"/> day(s)
<input type="checkbox"/> LMWH		<input type="text"/> days ago	in <input type="text"/> day(s)
<input type="checkbox"/> Other, specify: _____		<input type="text"/> days ago	in <input type="text"/> day(s)

**PROCEDURE**

Sedation	<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Deep/MAC/GA
Type of Endoscope	<input type="checkbox"/> Olympus 190
	<input type="checkbox"/> Other, specify: _____
Insufflation	<input type="checkbox"/> Air <input type="checkbox"/> CO <sub>2</sub>
Optical enhancement used?	<input type="checkbox"/> NBI <input type="checkbox"/> Other, specify: _____
Use of cap?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Quality of prep?	<input type="checkbox"/> Excellent (BBPS 8-9) <input type="checkbox"/> Good (BBPS 6-7) <input type="checkbox"/> Poor (BBPS 3-5) <input type="checkbox"/> Inadequate (BBPS ≤2)

Comments: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_

ANNEXE 7 : Formulaire de l'EMR et de la pathologie



Protocol: hAPC (CE 19.119)  
EMR - Study Lesion & Pathology Form 3

Patient ID #   -

Date of Procedure:  /  /  (dd/mmm/yyyy)

Examiner initials:

<b>STUDY POLYP ID</b> <input type="text"/>	<i>If a patient has more than 1 study polyp, use a separate form for each polyp and assign a new Polyp ID.</i>		
<b>Size (max. x min.)</b> <input type="text"/> x <input type="text"/> mm	<b>Taking up ≥50% of circumference?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No, <b>IF YES:</b> <input type="text"/> %	
<b>Location</b>	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> HF <input type="checkbox"/> T <input type="checkbox"/> SF <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> R → <b>If B</b> , within 2cm of dentate line? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know → <b>If C</b> , extending into app. orifice? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know → <b>If C or A</b> , IC valve involved? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <b>If YES</b> , what is involved? <input type="checkbox"/> Superior lip (asc. side) <input type="checkbox"/> Inferior lip (cecum side) <input type="checkbox"/> Anterior angle (12 o'clock if TI entered on left) <input type="checkbox"/> Posterior angle (6 o'clock if TI entered on left) <b>If YES</b> , how far into TI? <input type="text"/> cm		
<b>LST</b>	<input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> NG <input type="checkbox"/> Mixed <input type="checkbox"/> Unable to classify <input type="checkbox"/> Serrated appearance		
<b>Paris (all that apply)</b>	<input type="checkbox"/> Ip <input type="checkbox"/> Isp <input type="checkbox"/> Is <input type="checkbox"/> IIa <input type="checkbox"/> IIb <input type="checkbox"/> IIc <input type="checkbox"/> III		
<b>NICE</b>	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Don't know		
<b>Kudo</b>	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> Don't know		
<b>Prior biopsies?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know		
<b>Prior attempts?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Don't know <b>If YES:</b> <input type="checkbox"/> exclude patient <input type="checkbox"/> Scar at center <input type="checkbox"/> No Scar		
<b>Prior tattoo?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <b>If YES</b> , placement of tattoo: <input type="checkbox"/> Not under polyp <input type="checkbox"/> Under polyp (could be partial)		

<b>POLYP RESECTION</b>	<i>(Resection time starts at 1<sup>st</sup> injection)</i>
<b>Scope position difficulties</b>	<input type="checkbox"/> None/Minor <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe
<b>Injectate</b>	Total amount for resection: <input type="text"/> mL <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> Eleview <input type="checkbox"/> HES/Volugen <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Contrast agent added?</b>	<input type="checkbox"/> MB <input type="checkbox"/> IC <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Epinephrine?</b>	Of total amount, how much with Epi? <input type="text"/> mL, concentration 1: _____, _____ <input type="checkbox"/> No Epi used
<b>Lifting of polyp</b>	<input type="checkbox"/> Complete <input type="checkbox"/> Partial <input type="checkbox"/> Non-lifting

Electrocautery	Settings
<input type="checkbox"/> ERBE EndoCut	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> ERBE Coag	Effect <input type="text"/> Watt <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Olympus PulseCut	
<input type="checkbox"/> Genii	
<input type="checkbox"/> Other: _____	

Snare used (brand/model)	Snare size, mm	N of large pieces (≥5mm)
	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_

Patient ID #   -

<b>Visible residual polyp? (unable to remove with snare)</b>	
<input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Yes, at the base <input type="checkbox"/> Yes, at margin	
<b>If YES, HOW removed?</b>	<input type="checkbox"/> Not removed <input type="checkbox"/> Snare tip soft coag. <input type="checkbox"/> APC <input type="checkbox"/> Cold forceps/avulsion <input type="checkbox"/> Hot forceps/avulsion <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Margin treatment after polyp removal? (all that apply)</b>	
<input type="checkbox"/> hAPC <input type="checkbox"/> Snare tip soft coag. <input type="checkbox"/> APC <input type="checkbox"/> Cold snare trimming <input type="checkbox"/> Other: _____	
<b>Polyp completely removed (by any method)?</b>	
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partially <input type="checkbox"/> No % by snare? <input type="text"/> <input type="text"/> %	
<b>If YES, width of healthy margin?</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> mm (estimate)
<b>If NO, WHY not? (most relevant reason)</b>	<input type="checkbox"/> Difficult access/position <input type="checkbox"/> Deep ICV or app. orifice involved <input type="checkbox"/> Submucosal fibrosis <input type="checkbox"/> High risk for sm cancer <input type="checkbox"/> Deliberate 2-stage procedure <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>If NO, WHAT is the plan?</b>	<input type="checkbox"/> Repeat EMR <input type="checkbox"/> Schedule for ESD <input type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Polyp left unresected?</b>	<input type="checkbox"/> Yes (specify): _____ <input type="checkbox"/> No
<b>hAPC margin ablation:</b>	
Standard hAPC settings?	<input type="checkbox"/> Yes (0.8Flow;40W;Effect2 jet 30-50) <input type="checkbox"/> No (deviation): _____
<b>Time of hAPC margin ablation</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> min (before clip closure)
hAPC ablation resection at base?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Partially <input type="checkbox"/> complete
<b>Submucosal fibrosis?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
<b>If resected by COLD SNARE (<input type="checkbox"/> NA)</b>	
N of Protrusions (cords) :	<input type="text"/> <input type="text"/>
"Guillotine" technique used at all?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Bleeding during resection?</b>	
<input type="checkbox"/> No/minor <input type="checkbox"/> Yes, treatment needed	
<b>IF YES, HOW TREATED?</b>	
<input type="checkbox"/> Snare tip soft coag. <input type="checkbox"/> Coag grasper <input type="checkbox"/> Epi injection <input type="checkbox"/> APC <input type="checkbox"/> Clip <input type="checkbox"/> Other: _____	

<b>Deep Mural Injury Type? (MP = muscularis propria)</b>	
<input type="checkbox"/> 0 (normal, only sm visible) <input type="checkbox"/> III (MP injured, target sign) <input type="checkbox"/> I (MP visible, no mech. Injury) <input type="checkbox"/> IV (Hole, no contamination) <input type="checkbox"/> II (Concern for MP injury) <input type="checkbox"/> V (Hole, observed contamination)	
Clipping of MP injury?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A
<b>Clip closure of the polyp site (entire resection defect)?</b>	
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>IF YES, WHY? (select most relevant)</b>	<input type="checkbox"/> Prevent bleeding <input type="checkbox"/> Prevent perforation <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>IF YES, HOW COMPLETE?</b>	<input type="checkbox"/> Complete (<1cm between clips) <input type="checkbox"/> Partial: <input type="text"/> <input type="text"/> % <input type="checkbox"/> Not closed
<b>IF NO, WHY NOT? (select most relevant)</b>	<input type="checkbox"/> Not indicated <input type="checkbox"/> Defect too large <input type="checkbox"/> Unfavorable location <input type="checkbox"/> Concern for polyp tissue at base <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Other/additional intervention to prevent bleeding?</b>	
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>IF YES, specify</b>	<input type="checkbox"/> Snare tip soft coag. of vessels <input type="checkbox"/> Coag grasper of vessels <input type="checkbox"/> Epi injection of vessels <input type="checkbox"/> APC of vessels <input type="checkbox"/> Clipping of vessels <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Total N of clips placed</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> (all clips for any reason) <input type="checkbox"/> N/A
<b>Tattoo placed</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Placed before
<b>Time of resection (starts at 1<sup>st</sup> injection)</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> min (before clip closure)
<b>Time of clipping (closure of the defect)</b>	<input type="text"/> <input type="text"/> min
<b>Video recording? (of resection)</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Other Polyps removed?</b>	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, PROX. (HF to cecum) <input type="checkbox"/> Yes, DIST. (Transverse to rectum)
<b>IF PROX, how removed?</b>	<input type="checkbox"/> Cold <input type="checkbox"/> Hot <input type="checkbox"/> Hot & Cold
<b>IF DIST, how removed?</b>	<input type="checkbox"/> Cold <input type="checkbox"/> Hot <input type="checkbox"/> Hot & Cold
<b>COMPLICATIONS? (Immediate)</b>	
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
IF YES, complete Adverse Event Form	

**Comments:**  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_

Patient ID #   -

**HISTOLOGY**, document most advanced histology, use following 2 digit codes to enter histology into the tables:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <b>01</b> NI/MP normal/mucosal prolapse | <b>05</b> VA villous adenoma                   | <b>09</b> Ca cancer                         |
| <b>02</b> HP hyperplastic polyp         | <b>06</b> TSA traditional serrated adenoma     | <b>10</b> NR not retrieved/no path specimen |
| <b>03</b> TA tubular adenoma            | <b>07</b> SSA/P sessile serrated adenoma/polyp | <b>11</b> IP inflammatory polyp             |
| <b>04</b> TVA tubulo-villous adenoma    | <b>08</b> HGD high-grade dysplasia             | <b>12</b> Other, specify                    |

**I. STUDY LESION(S)**

Study Lesion ID	HISTOLOGY (2 digit code)	If "Other" Histology, specify:	IF DONE, Histo for additional biopsies from			If "Other", specify: (may also use comments)
			Margin	Base	Cord	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

**IF CANCER**, provide details:

Pathology:  Adenocarcinoma  Other, specify: \_\_\_\_\_

T stage:  T1  T2  T3 → IF T1, depth of submucosal invasion?  Superficial (<1000µm)  
 Deep (≥1000µm)  
 Not known

**II. ALL OTHER POLYPS**  No additional polyps detected

Polyp	Polyp Size, mm	Segment* (see legend below)	Morphology (Paris)			Removed		HISTOLOGY (2 digit code)	If "Other", specify:
			Pedunc. (Ip/IsP)	Sessile (Is)	Flat (IIa,b,c)	Yes	No		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	

\*Segment: CE cecum, AC ascending, HF hepatic flexure, TC transverse colon, SF splenic flexure, DC descending colon, SC sigmoid colon, RE rectum

**III. FOLLOW-UP PLAN**

- Surveillance colonoscopy, WHEN?   Months
- No further surveillance/ End of study
- Repeat colonoscopy to complete polyp removal
- Surgical resection
- Other: \_\_\_\_\_

**Comments:**

\_\_\_\_\_

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_

ANNEXE 8 : Formulaire des effets adverses



Protocol: hAPC (CE 19.119)

Adverse Event Form 4

Patient ID # [ ] [ ] - [ ] [ ] [ ] [ ]

ADVERSE EVENTS

Did any complications or adverse events occur following the colonoscopy/polyp removal and up to the follow-up call (14-28 days post EMR)?

- No (You are done with this form)
Yes (Complete this form)
Not applicable, reason: \_\_\_\_\_

Complete for ALL Adverse Events

ADVERSE EVENT # [ ] (1st, 2nd, 3rd, etc.) ...if more than 1 AE occurred, complete additional AE form

Timing of AE

- Immediate AE related to study polyp removal during the colonoscopy
Immediate AE not related to study polyp removal during the colonoscopy
Delayed AE (after patient left the endoscopy unit up to 14 days), days since colo/study polyp removal [ ] [ ]

Type of AE (diagnosis)

- Bleeding
Post-polypectomy syndrome
Abdominal pain (not perforation or post-polypectomy syndrome)
Perforation
Cardiovascular event such as acute coronary syndrome, TIA or stroke
Other, brief description/diagnosis (may add in comments section): \_\_\_\_\_

Severity of AE Mild Moderate Severe

Mild = of little/no concern to patient and/or pose no clinical significance
Moderate = of some concern or poses some risk to patient/well-being; may interfere or interferes with normal activities
Severe = of definite concern, substantial risk, likely to require med intervention, may severely interfere with patient's daily activities

Duration of AE <24h or [ ] [ ] days

Is the AE attributable to the recent colonoscopy?

- Not attributed possibly attributed Yes, attributed

Not attributable = event with known source that is clearly not attributable to the colonoscopy/polyp resection
Possibly attributable = possible relationship to intervention, but could have been caused differently
Attributable = good chance of causal relationship between intervention (colo/polyp resection) and event.

Is the AE expected? Yes No

Outcome of AE

- Fatal, Date of death (please report as SAE): [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] [ ] (dd/mm/yyyy)
Recovering/Resolving (The subject has a good prognosis and is recovering or the problem is being resolved.)
Not recovered/resolved (The subject has not recovered yet and the prognosis is unsure or the problem has not been resolved and the resolution is unclear.)
Recovered/Resolved (The subject/problem has completely recovered.)
Recovered/Resolved with sequelae (The subject/problem has recovered as much as possible, but is not completely resolved.)
Unknown

Is the AE considered as an SAE? Yes No

(if yes complete p.2)

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_

Reviewed by PI (initials & date): \_\_\_\_\_



ANNEXE 9 : Formulaire de la coloscopie de surveillance et de la pathologie



Protocol: hAPC (CE 19-119)  
 Surveillance colonoscopy & Pathology Form 5

Patient ID #   -

Examiner initials:

<b>STUDY POLYP ID:</b> <input type="text"/> (use polyp number for EMR given at index/EMR colo)	
<b>Date of Procedure (dd/mm/yy):</b> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Surveillance Colonoscopy (SC)?</b> SC # <input type="text"/> (1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> , 3 <sup>rd</sup> , etc.)
<b>Months since index colo (EMR and hAPC procedures):</b> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> No event <input type="checkbox"/> Surgery of large bowel: indication/type of surgery: _____ <input type="checkbox"/> Other event that may/did affect f/u: _____
<b>Interim Events:</b> (include death, surgery, or hospitalization)	
<b>Quality of prep:</b>	<input type="checkbox"/> Excellent (BBPS 8-9) <input type="checkbox"/> Good (BBPS 6-7) <input type="checkbox"/> Poor (BBPS 3-5) <input type="checkbox"/> Inadequate (BBPS ≤2)
<b>Optical enhancement used?</b>	<input type="checkbox"/> NBI <input type="checkbox"/> Other, specify: _____
<b>Cap use?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Scope position difficulties</b>	<input type="checkbox"/> None/Minor <input type="checkbox"/> Moderate <input type="checkbox"/> Severe
<b>POLYP RESECTION SITE</b>	
<b>Site identified?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>If "YES", Visible scar?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Biopsies obtained from resection site?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>If "YES", Biopsy proven polyp recurrence?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Visible polyp recurrence?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>If "YES", a) Total size of adenoma recurrence:</b>	<input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm Ablation islands: n = <input type="text"/> Size of the largest island: <input type="text"/> mm x <input type="text"/> mm
<b>b) Prediction:</b>	<input type="checkbox"/> Distortion of normal tissue, e.g. related to clip placement <input type="checkbox"/> Adenoma/neoplasia tissue <input type="checkbox"/> Non-neoplastic <input type="checkbox"/> Other: _____
<b>c) Treatment for recurrence?</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

**Comments:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_



Patient ID #  -

<b>Visible residual polyp?</b>		<b>Deep Mural Injury Type?</b> (MP = muscularis propria)	
<input type="checkbox"/> Yes, at the base	<input type="checkbox"/> Yes, at margin	<input type="checkbox"/> 0 (normal, only sm visible)	<input type="checkbox"/> III (MP injured, target sign)
<input type="checkbox"/> Not removed		<input type="checkbox"/> I (MP visible, no mech. Injury)	<input type="checkbox"/> IV (Hole, no contamination)
<b>HOW removed?</b>	<input type="checkbox"/> Hot snare	<input type="checkbox"/> II (Concern for MP injury)	<input type="checkbox"/> V (Hole, observed contamination)
<b>Mark all that apply</b>	<input type="checkbox"/> Cold snare	<b>Clipping of MP injury?</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A	
	<input type="checkbox"/> Snare tip soft coag.	<b>Clip closure?</b>	
	<input type="checkbox"/> APC / hAPC		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Cold forceps/avulsion	<b>IF YES, WHY?</b> (select most relevant)	<input type="checkbox"/> Prevent bleeding
	<input type="checkbox"/> Hot forceps/avulsion		<input type="checkbox"/> Prevent perforation
	<input type="checkbox"/> Other: _____		<input type="checkbox"/> Other: _____
<b>APC ablation:</b> <input type="checkbox"/> hAPC <b>AND/OR</b> <input type="checkbox"/> APC		<b>IF YES, HOW COMPLETE?</b>	<input type="checkbox"/> Complete (<1cm between clips)
<b>Settings</b>	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> Partial: <input type="text"/> %
<b>Time of hAPC ablation</b>	<input type="text"/> min		<input type="checkbox"/> Not closed
<b>Adequate lift during hAPC?</b>		<b>Other/additional intervention to prevent bleeding?</b>	
<input type="checkbox"/> Complete	<input type="checkbox"/> Partial	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Non-lifting	<input type="checkbox"/> NA	<b>IF YES, specify</b>	<input type="checkbox"/> Snare tip soft coag. of vessels
<b>Was there any submucosal fibrosis?</b>			<input type="checkbox"/> Coag grasper of vessels
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Epi injection of vessels	<input type="checkbox"/> APC of vessels
<input type="checkbox"/> NA		<input type="checkbox"/> Clipping of vessels	<input type="checkbox"/> Other: _____
<b>Polyp completely removed (by any method)?</b>		<b>Total N of clips placed</b>	<input type="text"/> (all clips for any reason)
<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Partially	<b>Tattoo plac</b>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Placed before
<input type="checkbox"/> No		<b>Total time retreatment</b>	<input type="text"/> min
<b>% hAPC/APC?</b>	<input type="text"/> %	<b>Other Polyps removed?</b>	<input type="checkbox"/> No
<b>% all other methods?</b>	<input type="text"/> %		<input type="checkbox"/> Yes, PROX. (HF to cecum)
<b>IF NO, WHY not?</b> (most relevant reason)	<input type="checkbox"/> Difficult access/position		<input type="checkbox"/> Yes, DIST. (Transverse to rectum)
	<input type="checkbox"/> Deep ICV or app. orifice involved	<b>IF PROX, how removed?</b>	<input type="checkbox"/> Cold <input type="checkbox"/> Hot <input type="checkbox"/> Hot & Cold
	<input type="checkbox"/> Submucosal fibrosis		
	<input type="checkbox"/> High risk for sm cancer	<b>IF DIST, how removed?</b>	<input type="checkbox"/> Cold <input type="checkbox"/> Hot <input type="checkbox"/> Hot & Cold
	<input type="checkbox"/> Deliberate 2-stage procedure		
	<input type="checkbox"/> Other: _____	<b>COMPLICATIONS?</b> (Immediate)	
<b>IF NO, WHAT is the plan?</b>	<input type="checkbox"/> Repeat endoscopic treatment		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> Schedule for ESD	<b>IF YES, complete Adverse Event Form 5</b>	
	<input type="checkbox"/> Surgery		
	<input type="checkbox"/> Other: _____		
<b>Bleeding during retreatment?</b>			
	<input type="checkbox"/> No/minor		
	<input type="checkbox"/> Yes, treatment needed		
<b>IF YES, HOW TREATED?</b>	<input type="checkbox"/> Snare tip soft coag.		
	<input type="checkbox"/> Coag grasper		
	<input type="checkbox"/> Epi injection		
	<input type="checkbox"/> APC		
	<input type="checkbox"/> Clip		
	<input type="checkbox"/> Other: _____		

Patient ID #   -

**HISTOLOGY**, document most advanced histology, use following 2 digit codes to enter histology into the tables:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <b>01</b> NI/MP normal/mucosal prolapse | <b>05</b> VA villous adenoma                   | <b>09</b> Ca cancer                         |
| <b>02</b> HP hyperplastic polyp         | <b>06</b> TSA traditional serrated adenoma     | <b>10</b> NR not retrieved/no path specimen |
| <b>03</b> TA tubular adenoma            | <b>07</b> SSA/P sessile serrated adenoma/polyp | <b>11</b> IP inflammatory polyp             |
| <b>04</b> TVA tubulo-villous adenoma    | <b>08</b> HGD high-grade dysplasia             | <b>12</b> Other, specify                    |

**I. STUDY LESION(S)**

Study Lesion ID	HISTOLOGY (2 digit code)	If "Other" Histology, specify:	IF DONE, Histo for additional biopsies from			If "Other", specify: (may also use comments)
			Margin	Base	Cord	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

**IF CANCER**, provide details:

Pathology:  Adenocarcinoma  Other, specify: \_\_\_\_\_

T stage:  T1  T2  T3 → IF T1, depth of submucosal invasion?  Superficial (<1000µm)  
 Deep (≥1000µm)  
 Not known

**II. ALL OTHER POLYPS**  No additional polyps detected

Polyp	Polyp Size, mm	Segment* (see legend below)	Morphology (Paris)			Removed		HISTOLOGY (2 digit code)	If "Other", specify:
			Pedunc. (lp/lsp)	Sessile (ls)	Flat (lla,b,c)	Yes	No		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	

\*Segment: CE cecum, AC ascending, HF hepatic flexure, TC transverse colon, SF splenic flexure, DC descending colon, SC sigmoid colon, RE rectum

**III. FOLLOW-UP PLAN**

- Surveillance colonoscopy, WHEN?   Months
- No further surveillance per protocol / End of study
- Repeat colonoscopy to complete polyp removal
- Surgical resection
- Other: \_\_\_\_\_

**Comments:**

\_\_\_\_\_

Completed by (initials & date): \_\_\_\_\_

ANNEXE 10 : Liste de suivi des visites



**h-APC STUDY (CE 19.119)**

Subject ID :   -

	Date (DD / MMM / YYYY)	Initiales
Screening visit	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Baseline colo (if applicable)	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	<input type="checkbox"/> N/A
Index colo	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Patho	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Follow-up call 14 jours	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Next follow-up prévu pour (MMM / YYYY)	_____ / _____	

Colo follow-up #1	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Patho	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Follow-up call 14 jours	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Next follow-up prévu pour (MMM / YYYY)	_____ / _____	
Colo follow-up #2	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Patho	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Follow-up call 14 jours	<input type="checkbox"/> ___ / ___ / _____	
Next follow-up prévu pour (MMM / YYYY)	_____ / _____	

End of study participation (MMM / YYYY) : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_