

## Τίτλος Ερευνητικού Πρωτοκόλλου

**Σύγκριση πολυπεκτομής κάτω από το νερό (underwater polypectomy) και συμβατικής πολυπεκτομής (έντερο διατεταμένο με αέρα) σε πολύποδες παχέος εντέρου.**

**Υποψήφια Διδάκτωρ :**

Ζάχου Μαρία - Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας, ΓΝΑ «Σισμανόγλειο – Αμαλία Φλέμινγκ»

**Τριμελής Επιτροπή :**

1. Κύκαλος Στυλιανός, Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Λαϊκό ΓΝΑ, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)
2. Σουγιουλτζής Σταύρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Γαστρεντερολογίας, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό ΓΝΑ, Τμήμα Ιατρικής ΕΚΠΑ
3. Καλαιτζάκης Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ιατρική Σχολή – Πανεπιστήμιο Κρήτης

### Περίληψη

Η αφαίρεση των πολύποδων κατά τη διάρκεια της ενδοσκοπησης γίνεται σε πλήρως διατεταμένο εντερικό αυλό μετά από εμφύσηση αέρα. Ωστόσο, η τεχνική της κολονοσκόπησης με χρήση νερού, όπου η διάνοιξη του εντερικού αυλού γίνεται με τη βοήθεια νερού και όχι με του αέρα, έχει φανεί ότι είναι καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή, απαιτεί χρήση μικρότερης δόσολογίας ενδοφλέβιων κατασταλτικών, και αυξάνει το ποσοστό αναγνώρισης βλαβών στο παχύ έντερο [1-5].

Η πολυπεκτομή κάτω από το νερό (Underwater Polypectomy - UP) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2012 ως μέθοδος «ενδοσκοπικής βλεννογονικής αφαίρεσης κάτω από το νερό» (Underwater Endoscopic Mucosal Resection – UEMR). Ο όρος “EMR” χρησιμοποιήθηκε καταχρηστικά για να περιγράψει την νέα αυτή μέθοδο, λόγω της μοναδικής ιδιότητας της να δημιουργεί ένα φυσικό διαχωρισμό μεταξύ βλεννογόνου/υποβλεννογονίου και μυϊκού χιτώνα, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην συμβατική EMR όπου αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση της υποβλεννογονίας έγχυσης υγρού. Συγκεκριμένα ο Binmoeller παρατήρησε κατά το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα ότι η μερική διάταση του εντερικού αυλού από το νερό, προκαλεί ένα φαινόμενο “floating” κατά το οποίο ο βλεννογόνος και ο υποβλεννογόνιος χιτώνας σχηματίζουν προσεκβολές εντός του αυλού (αντίστοιχες με τις γαστρικές πτυχές) και απομακρύνονται από τον μυϊκό χιτώνα, καθώς αυτός παραμένει κυκλικός και διατηρεί το φυσικό πάχος του. [6-7] Μια ακόμη ιδιότητα της μεθόδου είναι ότι το νερό αυξάνει την ευαισθησία της ενδοσκοπησης καθώς προκαλεί ένα φαινόμενο οπτικής μεγέθυνσης (optical zoom effect) της βλεννογονικής αρχιτεκτονικής, λόγω του υψηλότερου δείκτη διάθλασης του νερού συγκριτικά με του αέρα [7-8]. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται πιο εύκολη η διάκριση των ορίων της βλάβης από το

φυσιολογικό βλεννογόνο τόσο για τον προσδιορισμό των ορίων πριν την εκτομή όσο και για τον ενδοσκοπικό έλεγχο υπολειπόμενης βλάβης ή υποτροπής μετά από την πολυπεκτομή[7,9]. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της UP είναι το γεγονός ότι επειδή το κόλον δεν είναι πλήρως διατεταμένο, οι βλάβες αποκτούν πιο συμπαγείς (compact) και ευνοϊκές πολυποειδείς διαμορφώσεις συγκριτικά με την εικόνα που έχουν στο διατεταμένο έντερο, ενώ επιπλέον υπάρχει, με την UP, η δυνατότητα περιβροχισμού μεγαλύτερης βλεννογονικής επιφάνειας γεγονός που διευκολύνει την πολυπεκτομή, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα της en bloc εκτομής μιας βλάβης ακόμα και αν αυτή έχει μεγαλύτερο μέγεθος (20-40mm) [10]. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η UP να προσφέρει μικρότερο χρόνο εκτομής, χαμηλότερο κόστος λόγω αποφυγής χρήσης αναλώσιμων υλικών μιας χρήσης όπως οι ενδοσκοπικές βελόνες, σύριγγες, και τα είδη υγρών που χρησιμοποιούνται για υποβλεννογόνια έγχυση, υψηλότερο ποσοστό en bloc εκτομών (89% vs 75%) σε μεγάλες βλάβες και υψηλότερο ποσοστό επιβεβαιωμένων ιστολογικά R0 εκτομών, συγκριτικά με την κλασσική EMR. [10-17] Η UP έχει πρωτίστως μελετηθεί σε βλάβες >10χιλ και κυρίως >20 χιλ, ωστόσο μόνο το 5% των πολυπόδων που αντιμετωπίζονται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι μεγάλου μεγέθους, ενώ η μεγάλη πλειοψηφία είναι μικρότεροι. Σχετικά με τους μικρούς πολύποδες οι σύγχρονες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση του ψυχρού βρόχου (Cold Snare – CS) λόγω καλύτερου προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με τον θερμό βρόχο (Hot Snare – HS)[18]. Η χρήση του HSP οδηγεί σε θερμική βλάβη των αγγείων και τοι εντερικού τοιχώματος και μπορεί να επιπλακεί με όψιμη αιμορραγία μετά την πολυπεκτομή (0,04 – 7,8%) [19-23], φλεγμονώδες σύνδρομο μετά-πολυπεκτομή (post polypectomy syndrome), κοιλιακό άλγος ή ακόμα και διάτρηση η οποία αποτελεί σπάνια (1,4-1,5%) αλλά κλινικά σοβαρή επιπλοκή.[24-25] Ο κίνδυνος για επιπλοκές μετά την HSP, αυξάνει με την αύξηση του μεγέθους του πολύποδα, την εντόπιση αυτού στο δεξιό κόλον, την προχωρημένη ιστολογική εικόνα και τη χρήση αντιαμοπεταλιακών [26-29]. Το ποσοστό ατελούς εκτομής μικρών πολυπόδων (Incomplete Resection Rate) με τη χρήση της μέχρι πρόσφατα ενδεδειγμένης μέθοδου που ήταν η πολυπεκτομή με θερμό βρόχο (Hot Snare Polypectomy – HSP) υπολογίστηκε 6,8% από την CARE Study. [30] Το ποσοστό πλήρους εκτομής (Complete Resection Rate) πολύποδα επί υγιούς ιστού (R0 εκτομή) με την πολυπεκτομή με ψυχρό βρόχο (Cold Snare Polypectomy – CSP) κυμαίνεται μεταξύ διαφόρων μελετών από 32,9% έως 96,6%[31] ενώ τα πιο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του CSP [32-34]). Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι το βάθος εκτομής με τη CSP είναι μικρότερο από το βάθος εκτομής με την HSP, κάτι που αποδεικνύεται από το γεγονός ότι η ιστολογική εξέταση δειγμάτων από το κέντρο της εκτομής μετά από CSP (cold snare defect), αναδεικνύει την παρουσία βλεννογονίου μυικής στιβάδας, υποσημαίνοντας την ατελή βλεννογονική εξαίρεση κατά την CSP και καθιστώντας την συγκεκριμένη μέθοδο κατάλληλη για την αφαίρεση αποκλειστικά ενδοεπιθηλιακών βλαβών [35-36]. Τέλος, σε μια μετανάλυση που διενεργήθηκε το 2020 φάνηκε ότι το ποσοστό ατελούς ενδοσκοπικής αφαίρεσης (incomplete resection rate – IRR) πολυπόδων μεγέθους έως 9 χιλ. με την μέθοδο CSP ήταν IRR=17,3% έναντι IRR=14,2% με την μέθοδο HSP, [35] υποδεικνύοντας ότι ο καταλληλότερος τρόπος αφαίρεσης αυτών των πολυπόδων πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο.

Έτσι πολλοί ενδοσκόποι να συνεχίζουν να χρησιμοποιούν HS για την αφαίρεση μικρών πολυπόδων παρά την αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών που ελλοχεύουν λόγω του ηλεκτροκαυτηριασμού.[36-37] Το προαναφερθέν μειονέκτημα οδήγησε στην έναρξη χρησιμοποίησης της πολυπεκτομής κάτω από το νερό με ψυχρό βρόχο (Underwater Cold Snare Polypectomy – UCSP), με το θεωρητικό πλεονέκτημα της καλύτερης ολικής εκτομής των

πολυπόδων. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της πολυπεκτομής κάτω από το νερό με ψυχρό βρόχο (Underwater Cold Snare Polypectomy – UCSP) έχει περιγραφεί σε μία μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2019 στο Digestive Endoscopy και η οποία περιελάμβανε συνολικά 209 αδενωματώδεις βλάβες που αφαιρέθηκαν με UCSP οι οποίες συγκρίθηκαν με βλάβες που είχαν αφαιρεθεί παλαιότερα με συμβατική CSP σε έντερο διατεταμένο με αέρα (Conventional Cold Snare Polypectomy – CCSP) [38]. Ωστόσο η συντριπτική πλειοψηφία των πολυπόδων ήταν μικροσκοπικοί δηλαδή < 5 χιλιοστών (157/209, 75.1%) και οι υπόλοιποι ήταν μεγέθους 6-8 χιλιοστών (52/209, 24,9%). Στη μελέτη αυτή οι δύο μέθοδοι φάνηκαν εξίσου ασφαλείς, ενώ το ποσοστό R0 εκτομής ήταν 80,2% vs 32,7% ( $P < 0.001$ ) για UCSP και CCSP αντίστοιχα. Το ποσοστό βλεννογονίου μυικής στιβάδας ανά πολύποδα που αφαιρέθηκε ήταν 50% vs 35,3% ( $P = 0.015$ ), στην UCSP και CCSP αντίστοιχα ενώ η παρουσία υποβλεννογονίου στους πολύποδες που αφαιρέθηκαν εντοπίστηκε σε 20,8% στην UCSP και 12,9% στην CCSP. Το ποσοστό R0 εκτομών σε αυτή τη μελέτη υπολογίστηκε όμοιο με το ποσοστό R0 εκτομών με HSP όπως αυτό έχει περιγραφεί σε άλλες μελέτες. [38]

Στόχος της μελέτης είναι να συγκρίνουμε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μεταξύ των μεθόδων UCSP vs CCSP σχετικά με την εκτομή άμισχων πολυπόδων μεγέθους 5χιλ. έως και 10χιλ., προσδιορίζοντας το ποσοστό βλεννογονίου μυικής στιβάδας ανά ιστοτεμαχίδιο (%), την παρουσία και το πάχος υποβλεννογονίου χιτώνα σε κάθε ιστοτεμαχίδιο, το ποσοστό των εκτομών επί υγιούς ιστού (R0 Resection Rate – R0RR), το ποσοστό ατελούς εκτομής (Incomplete resection rate – IRR) τον χρόνο της πολυπεκτομής, τις επιπλοκές και το ποσοστό υποτροπής σε επαναληπτική κολονοσκόπηση σε 12 μήνες.

## **Research Protocol Title**

### **Clinical study to compare Underwater Polypectomy to Conventional Polypectomy for colon polyps**

#### **PhD candidate:**

Maria Zachou, Gastroenterology Resident, "Sismanoglio- Amalia Fleming" Athens General Hospital

#### **PhD Committee**

1. Stilianos Kikalos, Assistant Professor of General Surgery, 2<sup>nd</sup> Educational Surgical Department, "Laiko" Athens General Hospital, Medical Department National and Kapodistrian University of Athens (Supervisor)
2. Stavros Sougioultzis, Associate Professor of Pathologic Physiology and Gastroenterology, Department of Clinical Pathologic Physiology, "Laiko" Athens General Hospital, Medical Department National and Kapodistrian University of Athens
3. Evaggelos Kalaitzakis, Assistant Professor of Gastroenterology, University General Hospital of Heraklion, Medical School, University of Crete.

#### **Short Summary**

Polyp removal during colonoscopy is carried out in a dilated colon lumen after air insufflation. However, using water infusion to dilate the enteric lumen instead of standard air insufflation has been associated with higher patient comfort, less dose of intravenous sedation and higher adenoma detection rate [1-5]. Underwater Polypectomy (UP) was first described as Underwater Endoscopic Mucosal Resection (UEMR) in 2012. The term "EMR" has been improperly used to describe this new method, due to its unique feature to create a natural separation between mucosal/submucosal and muscular layer of the colon wall. In conventional EMR such separation is achieved by submucosal injection (lifting). During Endoscopic Ultrasound examination of the colon, where water is infused as an acoustic window, Binmoeller noticed that the water driven partial dilation of the colon lumen causes a "floating" effect on the colon wall. This causes the mucosal and submucosal layers to create protrusions towards the lumen (resembling the Gastric rugae) and to move away from the underlying muscular layer. The latter appears to remain circular and retain its normal thickness. [6-7]. Also, water due to its higher refractive index compared to air increases the sensitivity of the endoscopy, causing an optical zoom effect of the mucosal architecture [7-8]. This increases the sensitivity of the endoscopic overview [7-8], improving identification of the lesion margins before polypectomy and of any residual lesion or recurrence after polypectomy [7, 9].

Another advantage of UP is that the colon is not fully dilated, making mucosal lesions more compact with polypoid configuration in comparison with the flatter appearance of the same lesions in a fully dilated colon. This allows the endoscopist to capture larger mucosal surface with the snare increasing the chance of en-block resection even in larger lesions (eg. flat polyps of 20-40mm) [10]. As a result of all the above, UP offers shorter resection time, lower cost due to the reduced use of disposable materials (injection needles, syringes, lifting agents), higher en-block resection rates (89% vs 73%) in large lesions

and higher rates of R0 resection (based on histology results) in comparison with the conventional EMR. [10-17].

UP has been applied in studies with colonic lesions >10mm and >20mm in particular. Nevertheless only 5% of the polyps found in everyday clinical practice are of large size with the majority of the polyps being smaller. In regard to small polyps European Guidelines recommend the use of Cold Snare (CS) over Hot Snare (HS) due to improved safety profile. [18] HSP can cause thermal injury of the vessels and of the colonic wall and lead to delayed bleeding (0,04%- 7,8%) [19-23], post polypectomy syndrome, abdominal pain or even perforation with the latter being a rare (1.4%- 1.5%), but clinically serious complication [24-25]. Complication risk after HSP is proportional to the polyp size, histological grade, use of antiplatelet agents and it is higher in Right Colon lesions [26-29]. Incomplete Resection Rate (IRR) in HSP is 6.8% based on CARE study [30]. Complete Resection Rate (CRR) using CSP (R0 resection proved on histology results) ranges from 32.9% to 96.6% in various studies, [31] with the highest rates being demonstrated in the most recent ones. [32-34] One disadvantage of CSP may be the depth of the vertical resection margin which is shorter than the depth achieved with HSP. This is based on histological examination of the center of the resection specimen, where the muscularis mucosa layer is identified. This finding highlights the incomplete mucosal resection during CSP rendering the method suitable for resecting endoepithelial lesions. [35-36] A metanalysis in 2020 showed that using CSP for polyps up to 9mm IRR was 17.3% vs 14.2% when using HSP, [35] justifying the need for further research regarding the most suitable polypectomy method for this polyp group.

The aforementioned disadvantage has led many endoscopists to continue to use HS for the removal of small polyps despite the increased risks associated with the electrocautery. [36-37] In order to overcome the relatively short vertical resection margin found in CSP, UCSP has emerged given the theoretical advantage of improved complete polyp resection. Both the safety and efficiency of UCSP has been shown in a study published in Digestive Endoscopy in 2019. This study included 209 adenomatous colon lesions removed by UCSP which were compared with lesions removed previously by conventional CSP where air insufflations had been used to dilate the colon lumen. [38] The vast majority of colon polyps however were microscopic <5mm (157/209, 75.1%) and the rest were 6-8mm in size (52/209, 24.9%). The study showed that both techniques were equally safe, but R0 resection rate was 80.2% for UCSP vs 32.7% for CCSP respectively ( $p<0.001$ ). The percentage of mucosal layer per polyp removed was 50% vs 35.3% ( $p= 0.015$ ), in UCSP and CCSP respectively, while the presence of submucosa in the removed polyps was found to be 20.8% in UCSP and 12.9% in CCSP. The rate of R0 resections in this study was calculated similar to the rate of R0 resections with HSP as described in other studies. [38]

The aim of this study is to compare the safety and efficiency between the two endoscopic polypectomy techniques (UCSP vs CCSP) regarding resection of unpedunculated polyps with size 5mm to 10mm. The final points of the study will be:

- Rate of area containing muscularis mucosae
- Presence and thickness of submucosa per specimen
- R0 Resection Rate (R0RR)
- Incomplete Resection Rate (IRR)
- Procedure time
- Complication rate
- Residual lesion rate during repeat colonoscopy in 12months

## Βιβλιογραφία - References

1. Jia H, Pan Y, Guo X, et al. Water Exchange Method Significantly Improves Adenoma Detection Rate: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2017. April;112(4):568–576. [PubMed] [Google Scholar]
2. Hsieh YH, Tseng CW, Hu CT, et al. Prospective multicenter randomized controlled trial demonstrating water exchange (WE), but not water immersion (WI), significantly increases adenoma detection compared with air insufflation (AI) even in propofol sedated patients. *GIE*. 2017. July;86(1):192–201. [Google Scholar]
3. Cadoni S, Falt P, Rondonotti E, et al. Water exchange for screening colonoscopy increases adenoma detection rate: a multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2017.
4. Shao PP, Bui A, Romero T, Jia H, Leung FW. Adenoma and Advanced Adenoma Detection Rates of Water Exchange, Endocuff, and Cap Colonoscopy: A Network Meta-Analysis with Pooled Data of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci*. 2020 May 25. doi: 10.1007/s10620-020-06324-0. Epub ahead of print. PMID: 32451757.
5. Liu Y, Huang QK, Dong XL, Jin PP. Water exchange versus air insufflation for colonoscopy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018 Nov-Dec;24(6):311-316. doi: 10.4103/sjg.SJG\_118\_18. PMID: 30226480; PMCID: PMC6253909.
6. Binmoeller KF. Underwater EMR without submucosal injection: Is less more? *Gastrointest Endosc*. 2019;89:1117-1119
7. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):1086-1091. doi:10.1016/j.gie.2011.12.022
8. Cammarota G, Cesaro P, Cazzato A, et al. The water immersion technique is easy to learn for routine use during EGD for duodenal villous evaluation: a single-center 2-year experience. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:244-8.
9. Binmoeller KF, Hamerski CM, Shah JN, Bhat YM, Kane SD, Garcia-Kennedy R. Attempted underwater en bloc resection for large (2-4 cm) colorectal laterally spreading tumors (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015;81:713-8.
10. Kawamura T, Sakai H, Ogawa T, et al. Feasibility of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for Colorectal Lesions: A Single Center Study in Japan. *Gastroenterology Research* 2018;11:274-279.
11. Wang AY, Flynn MM, Patrie JT, Cox DG, Bleibel W, Mann JA, et al. Underwater endoscopic mucosal resection of colorectal neoplasia is easily learned, efficacious, and safe. *Surg Endosc*. 2014;28:1348-54

12. Curcio G, Granata A, Ligresti D, Tarantino I, Barresi L, Liotta R, et al. Underwater colorectal EMR: remodeling endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1238-42.
13. Uedo N, Nemeth A, Johansson GW, Toth E, Thorlacius H. Underwater endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions. *Endoscopy.* 2015;47:172-4.
14. Amato A, Radaelli F, Spinzi G. Underwater endoscopic mucosal resection: The third way for en bloc resection of colonic lesions? *United European Gastroenterol J.* 2016;4:595-8.
15. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, Iwatsubo T, Nakatani Y, Akamatsu T, et al. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-size Colorectal Polyps. *Gastroenterology.* 2019 Apr 11.
16. Yen, A. W., Leung, J. W., Wilson, M. D., & Leung, F. W. (2019). Underwater versus conventional endoscopic resection of nondiminutive nonpedunculated colorectal lesions: a prospective randomized controlled trial (with video). *Gastrointestinal Endoscopy.* doi:10.1016/j.gie.2019.09.039
17. Li DF, Lai MG, Yang MF, Zou ZY, Xu J, Peng RM, Xiong F, Wei C, Xu Z, Zhang D, Wang LS, Yao J. Efficacy and Safety of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for  $\geq 10$  mm Colorectal Polyps: Systematic Review and Meta-analysis. *Endoscopy.* 2020 Aug 6. doi: 10.1055/a-1234-8918. Epub ahead of print.
18. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–97.
19. Takeuchi Y, Yamashina T, Matsuura N et al. Feasibility of cold snare polypectomy in Japan: a pilot study. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015; 7: 1250–6.
20. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1899–906, 1906.e1.
21. Gimeno-Garcia AZ, de Ganzo ZA, Sosa AJ, Pérez DN, Quintero E. Incidence and predictors of postpolypectomy bleeding in colorectal polyps larger than 10 mm. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24: 520–6.
22. Heldwein W, Dollhopf M, Rosch T et al. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy.* 2005; 37: 1116–22.
23. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy.* 2016; 48: 385–402.
24. Hassan C, Repici A, Sharma P et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2016; 65: 806–20.
25. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T et al. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest. Endosc.* 2015; 81: 583–95.

26. Heldwein W, Dollhopf M, Rosch T et al. The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy*. 2005; 37: 1116–22.
27. Rosen L, Bub DS, Reed JF 3rd, Nastase SA. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis. Colon Rectum*. 1993; 36: 1126–31.
28. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after widefield endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 12: 651.e1–3–61.e1–3.
29. Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest. Endosc*. 2010; 71: 998–1005
30. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):74–80.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.043. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23022496.
31. Maruoka D, Arai M, Akizue N, Ishikawa K, Kasamatsu S, Taida T, Ishigami H, Okimoto K, Saito K, Matsumura T, Nakagawa T, Katsuno T, Kato N. Residual adenoma after cold snare polypectomy for small colorectal adenomas: a prospective clinical study. *Endoscopy*. 2018 Jul;50(7):693–700. doi: 10.1055/s-0043-124869. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29415287.
32. Zhang Q, Gao P, Han B, et al. Polypectomy for complete endoscopic resection of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2018;87:733–40.
33. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, 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;67:1950–7.
34. Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, et al. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6–10 mm: a randomized trial. *Endoscopy* 2018;50:403–11.
35. 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):904–914.e12. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.018
36. Kadle N, Westerveld DR, Banerjee D, et al. Discrepancy between self-reported and actual colonoscopy polypectomy practices for the removal of small polyps. *Gastrointest Endosc*. 2020;91(3):655–662.e2. doi:10.1016/j.gie.2019.10.024
37. Tate DJ, Desomer L, Heitman SJ, et al. Clinical implications of decision making in colorectal polypectomy: an international survey of Western endoscopists suggests priorities for change. *Endosc Int Open*. 2020;8(3):E445–E455. doi:10.1055/a-1079-4298
38. Maruoka D, Kishimoto T, Matsumura T, Arai M, Akizue N, Ishikawa K, Ohta Y, Kasamatsu S, Taida T, Ishigami H, Okimoto K, Saito K, Nakagawa T, Kato N. Underwater cold snare polypectomy for colorectal adenomas. *Dig Endosc*. 2019 Nov;31(6):662–671. doi: 10.1111/den.13427. Epub 2019 May 27. PMID: 31038769.

39. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, Mergener K, Nemcek A Jr, Petersen BT, Petrini JL, Pike IM, Rabeneck L, Romagnuolo J, Vargo JJ. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010 Mar;71(3):446-54. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.027. PMID: 20189503.