

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TẠ QUYẾT

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG KỸ THUẬT
CẮT NIÊM MẠC QUA NỘI SOI ỐNG MỀM
TRONG ĐIỀU TRỊ THƯƠNG TỔN TÂN SINH
CỦA NIÊM MẠC ĐẠI TRỰC TRÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN TẠ QUYẾT

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG KỸ THUẬT
CẮT NIÊM MẠC QUA NỘI SOI ỐNG MỀM
TRONG ĐIỀU TRỊ THƯƠNG TỔN TÂN SINH
CỦA NIÊM MẠC ĐẠI TRỰC TRÀNG**

Chuyên ngành: NGOẠI TIÊU HÓA

Mã số: 62720125

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS. TS. BS. LÊ QUANG NGHĨA**
- 2. PGS. TS. BS. NGUYỄN THÚY OANH**

TP. HỒ CHÍ MINH – NĂM 2019

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa được ai công bố trong bất cứ một công trình nào khác.

Tác giả luận án

Nguyễn Tạ Quyết

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

CNMQNS: Cắt niêm mạc qua nội soi

ĐT : Đại tràng

ĐTT : Đại trực tràng

GPB : Giải phẫu bệnh

NS : Nội soi

TT : Thương tổn

TH : Trường hợp

APC: adenomatous polyposis coli

ESGE: Hội nội soi tiêu hóa Châu Âu (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)

INR: International Normalized Ratio

JNET: Hội các chuyên gia Nhật Bản về hình ảnh băng hẹp. (The Japan NBI Expert Team)

K-RAS: gen sinh ung

NICE: Phân loại hình ảnh băng hẹp theo các nhà nội soi quốc tế. (NBI International Colorectal Endoscopic)

IT-OM: Dụng cụ cắt đốt nguyên mẫu (The original IT knife)

IT knife 2: Dụng cụ cắt đốt cải tiến (insulation-tipped diathermic)

Strip biopsy: Kỹ thuật sinh thiết mẫu lớn.

MỤC LỤC

	Trang
LỜI CAM ĐOAN	i
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	
BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH-VIỆT	v
DANH MỤC CÁC BẢNG	vi
DANH MỤC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ	vii
DANH MỤC CÁC HÌNH	viii
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Đại cương về thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng	4
1.2. Đặc điểm đại thể và mô bệnh học thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng	6
1.3. Chẩn đoán thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng	17
1.4. Điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng	23
1.5. Phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng	26
1.6. Tình hình nghiên cứu	39
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
Chương 3: KẾT QUẢ	63
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	64
3.2. Đặc điểm nội soi, mô bệnh học và các mối liên quan	65
3.3. Kết quả kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi	73
3.4. Tai biến và biến chứng của cắt niêm mạc qua nội soi	78
3.5. Đánh giá thành công kỹ thuật và các yếu tố ảnh hưởng	79
3.6. Theo dõi sau cắt niêm mạc	83

Chương 4: BÀN LUẬN	86
4.1. Đặc điểm chung thương tổn niêm mạc đại trực tràng	86
4.2. Đặc điểm nội soi, mô bệnh học và các mối liên quan	90
4.3. Kết quả kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi	101
4.4. Tỷ lệ thành công và các yếu tố ảnh hưởng	104
4.5. Tai biến và biến chứng của CNMQNS	111
4.6. Tái phát sau cắt niêm mạc	117
KẾT LUẬN	120
KIẾN NGHỊ	121
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 2: BẢN THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 3: QUYẾT ĐỊNH THÔNG QUA HỘI ĐỒNG Y ĐỨC	
PHỤ LỤC 4: GIẤY XÁC NHẬN DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU	

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Adenocarcinoma	: Ung thư biểu mô tuyến
Adenoma	: U tuyến
Argon plasma coagulation	: Quang đông bằng Plasma Argon
Endoscopic Mucosal Resection	: Cắt niêm mạc qua nội soi
Endoscopic piecemeal resection	: Cắt nhiều mảnh niêm mạc qua nội soi
Endoscopic submucosal Resection:	Cắt dưới niêm mạc qua nội soi
Flat adenoma	: U tuyến phẳng
Histopathology	: Mô bệnh học
Hyperplastic polyp	: Polyp tăng sản
High-grade dysplasia	: Loạn sản độ cao
Low-grade dysplasia	: Loạn sản độ thấp
Lateral spreading tumor	: U lan sang bên
Narrow-band imaging	: Hình ảnh băng hẹp
Neoplastic lesion	: Thương tổn tân sinh
Non-polypoid neoplastic lesion	: Thương tổn tân sinh không phải polyp
Pedunculated polyp	: Polyp có cuống
Serrated adenoma	: U tuyến răng cưa
Superficial neoplastic lesion	: Thương tổn tân sinh niêm mạc
Tubular adenoma	: U tuyến ống
Tubulovillous adenoma	: U tuyến ống-nhánh
Villous adenoma	: U tuyến nhánh
Underwater Endoscopic mucosal Resection:	Cắt niêm mạc trong môi trường nước

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Phân loại NICE của các nhà nội soi quốc tế về hình ảnh bề mặt và xâm lấn sâu dựa theo hình ảnh dải băng hẹp.

Bảng 3.1: Chỉ định nội soi đại tràng.

Bảng 3.2: Kích thước thương tổn

Bảng 3.3: Số lượng và phân bố các thương tổn.

Bảng 3.4: Tỷ lệ các thương tổn niêm mạc theo hình ảnh nội soi.

Bảng 3.5: Kết quả mô bệnh học 121 thương tổn niêm mạc.

Bảng 3.6: Độ loạn sản của 108 thương tổn tân sinh niêm mạc.

Bảng 3.7: Đặc điểm mô bệnh học thương tổn thứ 2.

Bảng 3.8: Liên quan giữa kích thước và hình ảnh nội soi

Bảng 3.9: Liên quan giữa hình ảnh nội soi và độ loạn sản

Bảng 3.10: Liên quan giữa nhóm kích thước thương tổn và độ loạn sản

Bảng 3.11: Liên quan giữa kích thước thương tổn và độ loạn sản

Bảng 3.12: Liên quan giữa vị trí thương tổn và độ loạn sản

Bảng 3.13: Liên quan giữa phương pháp cắt niêm mạc và thời gian trung bình

Bảng 3.14: Kết quả sớm sau cắt niêm mạc

Bảng 3.15: Tỷ lệ thành công thủ thuật

Bảng 3.16: Liên quan giữa vị trí thương tổn tân sinh và phương pháp cắt niêm mạc

Bảng 3.17: Liên quan giữa kích thước và phương pháp cắt niêm mạc

Bảng 3.18: Liên quan giữa kích thước thương tổn tân sinh và kỹ thuật cắt niêm mạc

Bảng 3.19: Liên quan giữa hình ảnh nội soi và kỹ thuật cắt niêm mạc

Bảng 3.20: Theo dõi sau cắt niêm mạc 112 thương tổn tân sinh niêm mạc

Bảng 4.1: So sánh tuổi trung bình và giới tính

Bảng 4.2: So sánh tỷ lệ thương tổn tân sinh không cuống được phát hiện qua nội soi đại tràng

Bảng 4.3: So sánh tỷ lệ loạn sản cao trong các thương tổn phẳng

Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ thành công kỹ thuật cắt niêm mạc

Bảng 4.5: So sánh tỷ lệ thương tổn được cắt trọn niêm mạc theo kích thước

Bảng 4.6: Tỷ lệ chảy máu trong và sau thủ thuật của kỹ thuật cắt niêm mạc đại trực tràng

Bảng 4.7: So sánh tỷ lệ thủng đại tràng do cắt niêm mạc

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Sơ đồ 3.1: Sơ đồ nghiên cứu

Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ nam và nữ có polyp không cuống đại trực tràng

Biểu đồ 3.3: Số lượng bệnh nhân được cắt niêm mạc

Biểu đồ 3.4: Tỷ lệ bệnh nhân cắt niêm mạc có và không có gây mê tĩnh mạch

DANH MỤC CÁC HÌNH

- Hình 1.1: Phân loại Paris các thương tổn niêm mạc đại trực tràng
- Hình 1.2: Polyp có cuống ở đại tràng với phần đầu và phần cuống polyp
- Hình 1.3: Hình ảnh thương tổn tếp 0-Is ở manh tràng
- Hình 1.4: Hình ảnh thương tổn tếp 0-IIa trên nội soi
- Hình 1.5: Hình ảnh mô bệnh học
- Hình 1.6: Hình ảnh thương tổn tếp 0-IIb trên nội soi
- Hình 1.7: Hình ảnh thương tổn tếp 0-IIc trên nội soi
- Hình 1.8: Hình ảnh nội soi thương tổn tếp 0-IIa+IIc ở đại tràng
- Hình 1.9: Hình ảnh nội soi u lan sang bên
- Hình 1.10: Hình ảnh dây soi đại tràng thế hệ đầu tiên
- Hình 1.11: Hình ảnh nội soi thương tổn kích thước nhỏ dưới ánh sáng trắng và nhuộm màu bằng Indigo carmine
- Hình 1.12: Minh họa các dải sóng trong kỹ thuật nội soi tiêu chuẩn và hình ảnh dải băng hẹp
- Hình 1.13: Hình ảnh minh họa 9 lớp của thành ruột
- Hình 1.14: Minh họa kỹ thuật tiêm dưới niêm mạc
- Hình 1.15: Minh họa kỹ thuật tiêm, nâng và cắt
- Hình 1.16: Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi với 3 kênh hỗ trợ
- Hình 1.17: Mô tả kỹ thuật cắt niêm mạc với “mũ chụp”
- Hình 1.18: Minh họa kỹ thuật cắt niêm mạc có dùng vòng thắt
- Hình 1.19: Kỹ thuật cắt nhiều mảnh niêm mạc
- Hình 1.20: Hình ảnh dụng cụ cắt đốt nguyên mẫu và cải tiến
- Hình 1.21: Kỹ thuật cắt dưới niêm mạc qua nội soi dùng dao IT
- Hình 1.22: Thương tổn không nâng lên, sau khi tiêm phòng dưới niêm
- Hình 1.23: Hình ảnh thùng đại tràng lộ mô mỡ cạnh thành đại tràng
- Hình 1.24: Hình ảnh kẹp clip vá lỗ thùng qua nội soi

- Hình 1.25: U tái phát (đầu mũi tên trắng) bên cạnh sẹo cắt niêm mạc
- Hình 2.1: Mũ chụp dùng để gắn vào đầu ống soi
- Hình 2.2: Thòng lọng dùng để thực hiện cắt niêm mạc
- Hình 2.3: Tư thế bệnh nhân và phẫu thuật viên
- Hình 2.4: Hình ảnh thương tổn tít 0-IIa ở đại tràng chậu hông
- Hình 2.5: Hình ảnh đánh dấu chu vi diện cắt niêm mạc
- Hình 2.6: Hình ảnh áp thòng lọng sau tiêm phòng dưới niêm mạc
- Hình 2.7: Hình ảnh vết cắt sau kỹ thuật cắt niêm mạc
- Hình 2.8: Chảy máu ngay sau kỹ thuật cắt niêm mạc
- Hình 2.9: Kẹp clip cầm máu vị trí chảy máu vết cắt niêm mạc
- Hình 2.10: Phần mô u còn lại sau nhát cắt đầu tiên
- Hình 2.11: Bệnh phẩm mảnh niêm mạc được cố định trên mặt phẳng
- Hình 2.12. Bệnh phẩm được cố định trong lọ có chứa Formol 10%
- Hình 2.13. Kết quả mô bệnh học sau cắt niêm mạc
- Hình 2.14. Khoảng cách từ bờ thương tổn đến mép vết cắt
- Hình 3.1: Phân bố vị trí thương tổn ở đại trực tràng
- Hình 3.2: Hình ảnh đại thể và vi thể u tuyến răng cưa
- Hình 3.3: Hình ảnh đại thể và vi thể polyp tăng sản tại trực tràng
- Hình 3.4: Thương tổn tít 0-IIa+IIc không nâng lên sau tiêm phòng dưới niêm
- Hình 3.5: Hình ảnh vết cắt niêm mạc
- Hình 3.6: Bệnh phẩm mảnh niêm mạc được cắt trọn
- Hình 3.7: Sẹo niêm mạc sau cắt niêm mạc
- Hình 3.8: Thương tổn tái phát đại tràng chậu hông
- Hình 3.10: Tiêm phòng dưới niêm thương tổn tái phát
- Hình 3.11: Tiêm phòng dưới niêm bổ sung, cắt nhiều mảnh niêm mạc
- Hình 3.12: Vết cắt sau cắt nhiều mảnh niêm mạc thương tổn tái phát
- Hình 4.1: Hình ảnh đại thể u tuyến răng cưa tít 0-Is

Hình 4.2: Hình ảnh độ nâng lên hoàn toàn của thương tổn

Hình 4.3: Thương tổn nắp sau nếp niêm mạc, được tiếp cận với sự trợ giúp của “mũ chụp”

Hình 4.4: Cắt mảnh niêm mạc với sự trợ giúp của “mũ chụp”

Hình 4.5: Chảy máu sau cắt niêm mạc đại tràng

MỞ ĐẦU

Thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng là các thay đổi về hình thái học bao gồm thay đổi cấu trúc và các bất thường trong tế bào học và độ biệt hóa của tế bào. Nó là kết quả của các thay đổi trong quá trình sao mã gen và mang khuynh hướng tiến triển đến xâm lấn và di căn [53]. Xuất độ của các thương tổn này vào khoảng 27 – 40% [113], [120], [170]. Trong đó, dạng không có cuống chiếm tỷ lệ khoảng 11,9 – 22,7% tổng số thương tổn tân sinh niêm mạc [130], [134].

Đa số thương tổn niêm mạc đại trực tràng là u tuyến với tỷ lệ loạn sản cao và ung thư là 14 – 40% [130], [134], [149]. Thuyết u tuyến-ung thư biểu mô tuyến khẳng định hầu hết ung thư đại trực tràng xuất phát từ u tuyến [21], [23], [107]. Do vậy, việc loại bỏ các thương tổn này rất có ý nghĩa trong nỗ lực ngăn chặn nguy cơ phát triển ung thư và giảm tỷ lệ ung thư đại trực tràng thể tiến triển.

Trước đây, các thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống hay thương tổn phẳng của niêm mạc đại trực tràng được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ đoạn đại trực tràng mang thương tổn. Đầu thập niên 90, các tác giả Nhật Bản đã bắt đầu thực hiện cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc của đại trực tràng [80], [89], [178]. Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm căn cứ vào đặc điểm cấu trúc mô liên kết lỏng lẻo của lớp dưới niêm mạc; có thể làm tăng khoảng cách lớp niêm mạc với lớp cơ của thành đại tràng bằng cách tiêm các dung dịch vào lớp dưới niêm mạc; từ đó có thể dùng thông lọng cắt phần niêm mạc có chứa thương tổn tân sinh đồng thời tránh được nguy cơ thủng đại tràng.

Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm được nghiên cứu và phổ biến ngày càng rộng rãi, được xem như là một kỹ thuật đầu tay trong điều trị các thương tổn tân sinh niêm mạc ở đại trực tràng. Đặc biệt, cắt niêm mạc qua

nội soi ống mềm rất có ý nghĩa đối với bệnh nhân lớn tuổi; đối tượng có thể gặp nhiều nguy cơ nếu phải trải qua phẫu thuật. Nhiều tác giả Nhật Bản và Phương Tây đã nghiên cứu kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi cho kết quả tốt với tỷ lệ biến chứng thấp [34], [81], [89], [127], [131], [152]. Sự ra đời của kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị các thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng đã góp phần giảm số trường hợp cần phải phẫu thuật.

Tại Việt Nam đã có nghiên cứu kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trên các thương tổn tân sinh ở dạ dày [6]. Đối với đại trực tràng; do đặc điểm giải phẫu đại trực tràng với những đoạn gấp góc khó tiếp cận, thành đại tràng mỏng hơn nên có thể có khó khăn về kỹ thuật và dễ có biến chứng khi áp dụng kỹ thuật này. Mặc dù áp dụng muộn hơn, một số cơ sở y tế lớn đã bắt đầu thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc đại trực tràng qua nội soi. Chúng tôi đã báo cáo tổng kết 11 trường hợp của kỹ thuật này vào năm 2012 [10]. Tuy nhiên chỉ có báo cáo loạt ca với số lượng nhỏ bệnh nhân, chưa có số liệu đủ lớn để đánh giá theo dõi dọc và tỷ lệ tái phát. Trong điều kiện sử dụng các trang bị có sẵn dùng trong nội soi, việc cắt bỏ thương tổn tân sinh không cuồng an toàn và hiệu quả vẫn là vấn đề thời sự. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mong muốn xác định tính khả thi về mặt kỹ thuật và tính ứng dụng của kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng.

Câu hỏi nghiên cứu:

Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng có tỷ lệ thành công bao nhiêu; những biến chứng nào có thể xảy ra, với tỷ lệ nào?

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả đặc điểm nội soi, mô bệnh học và phân tích mối liên quan giữa đặc điểm nội soi với mô bệnh học của thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng.
2. Đánh giá kết quả phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng và các yếu tố liên quan.

Chương 1:

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương về thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng

1.1.1. Khái niệm

Thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng là các thay đổi về hình thái học bao gồm thay đổi cấu trúc và các bất thường trong tế bào học và độ biệt hóa của tế bào. Nó là kết quả của các thay đổi trong quá trình sao mã gen và mang khuynh hướng tiến triển đến xâm lấn và di căn [53].

1.1.2. Dịch tễ học

Xuất độ polyp đại trực tràng nói chung hay thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng nói riêng khác nhau tùy theo mỗi quốc gia và tương ứng với tỷ lệ ung thư đại trực tràng. Xuất độ trung bình của thương tổn tân sinh niêm mạc vào khoảng 4 - 25% đối với các trường hợp nội soi đại tràng tầm soát; trong khi tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là 1% [33], [48], [114]. Nghiên cứu của Imperiale và cộng sự [66] thực hiện nội soi đại tràng tầm soát trên 904 trường hợp cho tỷ lệ phát hiện thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng là 12,2%. Tác giả kết luận rằng đây là độ tuổi lý tưởng để thực hiện nội soi đại tràng tầm soát phát hiện các thương tổn tiền ung thư ở đại trực tràng. Nghiên cứu khác của Soetikno và cộng sự [151] ghi nhận được tỷ lệ thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống và dạng phẳng là 9%; đồng thời tỷ lệ ung thư biểu mô của thương tổn tân sinh dạng lõm cao hơn đáng kể so với các dạng còn lại.

1.1.3. Nguyên nhân

Nhiều nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng xảy ra đa số ở các cá nhân có sử dụng bia rượu, hút thuốc lá; ngược lại tỷ lệ này thấp ở các cá nhân có hoạt động thể lực hay có sử dụng thuốc kháng viêm. Phân tích đa biến ghi nhận được lạm dụng bia rượu có thể

làm tăng nguy cơ u tuyến ở nam lẫn nữ giới. Bên cạnh đó tỷ lệ u tuyến cũng tăng cao ở các cá nhân có hút thuốc lá [48].

1.1.4. Sinh bệnh học

Cơ chế hình thành nên thương tổn tân sinh niêm mạc bao gồm:

- Đột biến gen K-RAS; dẫn đến gen *K-RAS* tăng hoạt động mất kiểm soát và tế bào không chết theo quy trình. Cơ chế đột biến gen *K-RAS* thấy trong 10% thương tổn tân sinh niêm mạc nhỏ hơn 10mm, 50% trong thương tổn lớn hơn 10mm và 50% trong ung thư biểu mô tuyến.
- Sự không ổn định của nhiễm sắc thể tạo nên đột biến của gen gây ung thư (oncogene) và gen ức chế ung thư (tumor suppressor genes). Về mặt phân tử chúng ta có thể ghi nhận các giai đoạn diễn tiến. Khởi đầu với sự tăng sinh khu trú của niêm mạc đại tràng; sau đó là tạo thành một số u tuyến nhỏ lớn dần lên, trở nên loạn sản và cuối cùng thành ung thư xâm lấn.

1.1.5. Tiến triển

Theo giả thuyết u tuyến – ung thư biểu mô tuyến, Shimoda [146] cho rằng 80% ung thư biểu mô tuyến xuất phát từ u tuyến. Trong các trường hợp có nhiều thương tổn ở đại trực tràng, thương tổn thứ hai có tỷ lệ ung thư có kèm u tuyến nhiều gấp 2 lần so với các trường hợp không có u tuyến đi kèm. Điều này gợi ý rằng thương tổn ung thư thứ hai có thể bắt nguồn từ u tuyến [106]. Theo một thống kê trên 2305 trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng, có 246 (10,7%) số trường hợp có mô u tuyến bên cạnh mô ung thư [107].

Các nhà mô bệnh học đã tìm thấy cấu trúc u tuyến lành tính trong các thương tổn ung thư và các cấu trúc ung thư xâm lấn trong các thương tổn u tuyến [107], [106]. Các thương tổn u tuyến nhiều khả năng tiến triển thành ung thư xâm lấn nếu không được điều trị. Thí nghiệm trên động vật (Laqueur, 1965)

cho thấy cả u tuyến và ung thư đều được tạo ra từ 1 loại gen sinh ung. Enterline và Arvan (1967) chỉ ra rằng cấu tạo nhiễm sắc thể của u tuyến và ung thư tương tự nhau, và đây là bằng chứng rất có giá trị ủng hộ quan điểm thương tổn dạng u tuyến là một giai đoạn trong quá trình tiến triển ung thư [106]. Nếu các thương tổn lành tính được biết như u tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhánh là do sự tân sinh quá mức của biểu mô tuyến thì chúng cũng có nhiều nguy cơ trở nên xâm lấn và gây tử vong nếu không được điều trị [106].

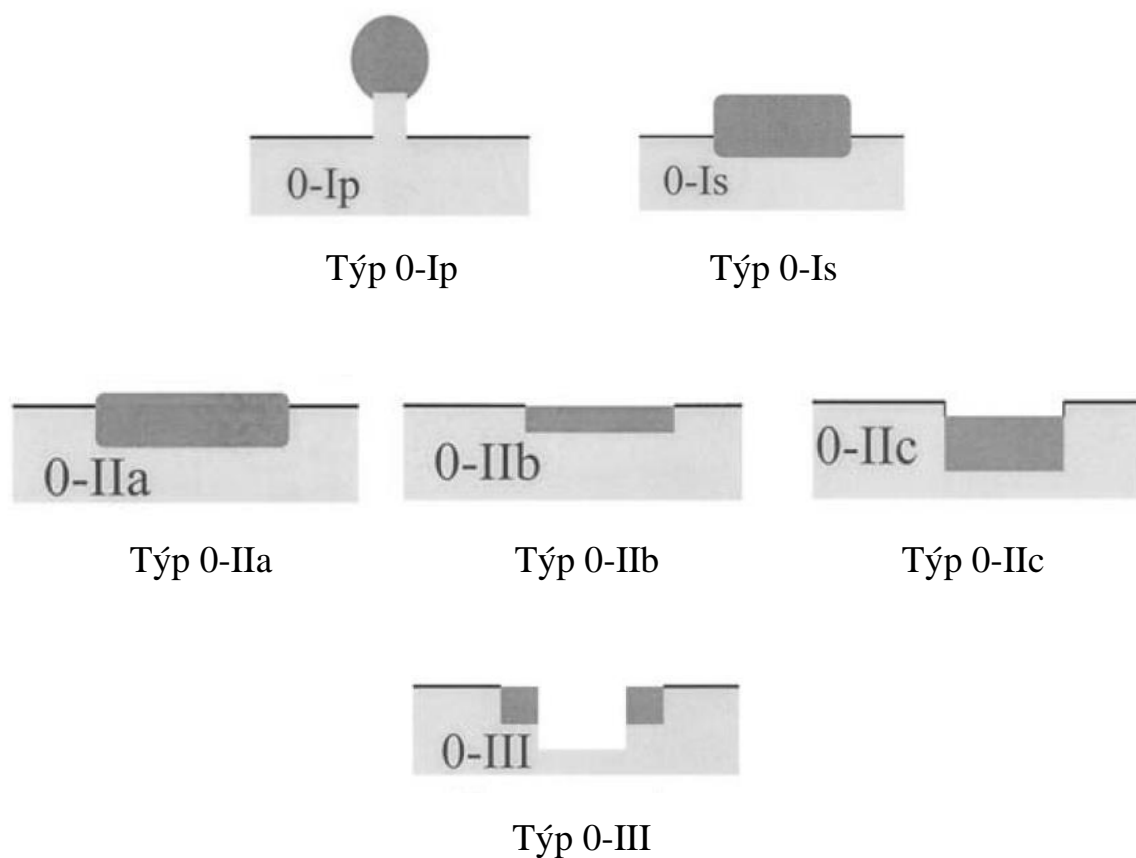
Nghiên cứu của Bệnh viện St Mark từ năm 1957 đến 1968 trên 1961 trường hợp ung thư đại trực tràng cho tỷ lệ 14,2% có hình ảnh u tuyến lành tính bên cạnh khối ung thư. Nghiên cứu khác trên 2305 trường hợp ung thư cho thấy tỷ lệ có hình ảnh mô học u tuyến lành tính có tỷ lệ cao trong các trường hợp ung thư xâm lấn lớp dưới niêm (56,6%) nhưng giảm xuống trong nhóm ung thư xâm lấn ra khỏi thành ống tiêu hóa (7,6%). Điều này được lý giải là do sự phát triển lan rộng theo bề mặt niêm mạc, lấn át dần của mô ung thư đối với mô u tuyến; góp phần củng cố giả thuyết rằng đa số ung thư đại trực tràng xuất phát từ u tuyến [107].

Thời gian tiến triển từ thương tổn dạng u tuyến đến ung thư biểu mô trung bình khoảng 10-15 năm, không sớm hơn 5 năm hay lâu hơn 25 năm [107].

1.2. Đặc điểm đại thể và mô bệnh học thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng

1.2.1. Phân loại đại thể

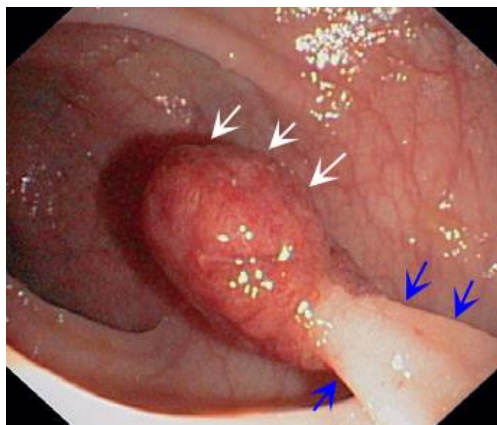
Khởi đầu bởi các tác giả Nhật Bản, hình ảnh nội soi các thương tổn tân sinh niêm mạc ống tiêu hóa được phân loại dựa vào hình dạng và mức độ nhô lên hay lõm xuống của thương tổn. Về sau, dựa trên sự đồng thuận của các tác giả Nhật Bản và Phương Tây đã hình thành nên bảng phân loại thống nhất gọi là phân loại Paris [92], [126]. Theo phân loại Paris, hình ảnh nội soi các thương tổn niêm mạc ống tiêu hóa nói chung và đại trực tràng nói riêng được xác định:



Hình 1.1. Minh họa các thương tổn niêm mạc đại trực tràng trên nội soi theo phân loại Paris [126].

Týp 0-I đây là thương tổn có dạng polyp, được nhìn thấy nhô lên rõ ràng so với bề mặt niêm mạc xung quanh. Với đại trực tràng, thương tổn polyp còn được chia thành phân loại nhỏ hơn gồm týp 0-Ip (polyp có cuống), và týp 0-Is (polyp không cuống). Ngoài ra, tuy không thuộc bảng phân loại Paris, theo các tác giả Nhật Bản còn có dạng polyp bán cuống hay còn gọi là týp 0-Isp. Tuy nhiên, thương tổn này được đánh giá và xử trí như týp 0-Is.

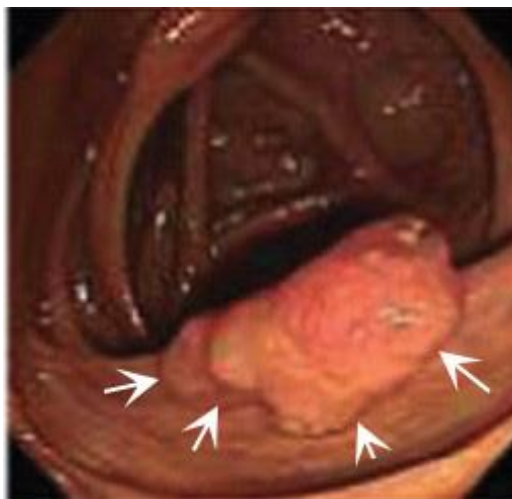
Polyp có cuống của đại trực tràng được mô tả như là thương tổn có phần đầu và phần cuống nhìn thấy rõ trên hình ảnh nội soi.



Hình 1.2. Hình ảnh nội soi polyp có cuống ở đại tràng với phần đầu (đầu mũi tên trắng) và phần cuống polyp (đầu mũi tên xanh)

“Nguồn: Matsuda T., 2010” [103].

Thương tổn týp 0-Is được xác định khi chiều cao của thương tổn lớn hơn 2 lần so với độ dày của niêm mạc xung quanh [72], [77], [109]. Trong thực tế, týp 0-Is được xác định khi chiều cao của thương tổn lớn hơn $\frac{1}{3}$ hay $\frac{1}{2}$ đường kính, có dạng vòm. Týp 0-Is được xem như là thương tổn tân sinh không cuống.



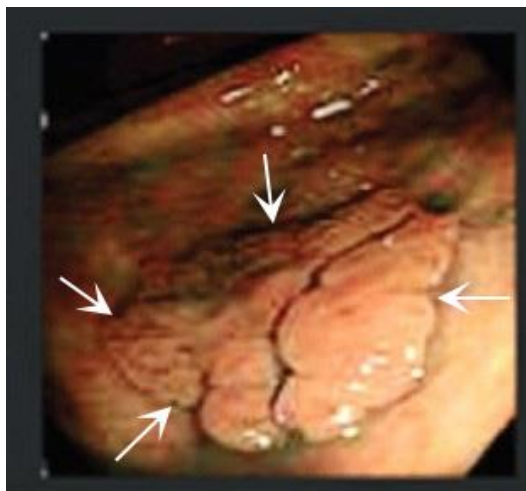
Hình 1.3. Hình ảnh nội soi thương tổn týp 0-Is ở manh tràng (đầu mũi tên),

“Nguồn: Matsuda T., 2010” [103].

Týp 0-II có dạng phẳng hay lõm; gồm có 3 phân loại nhỏ hơn là týp 0-IIa, 0-IIb và 0-IIc.

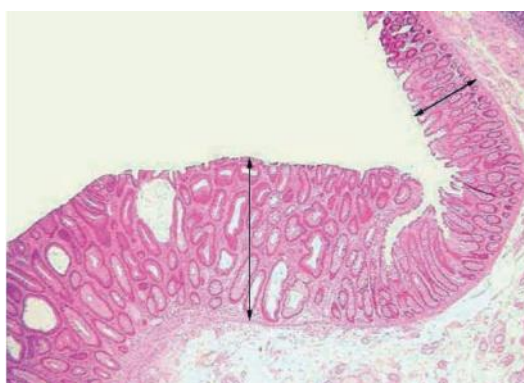
Thương tổn týp 0-IIa nhô lên nhẹ so với niêm mạc bình thường xung

quanh. Theo phân loại Paris đây là thương tổn phẳng, được định nghĩa là có chiều cao nhỏ hơn 2 lần bề dày của niêm mạc xung quanh [110], [141].



Hình 1.4. Hình ảnh thương tổn tỳp 0-IIa trên nội soi (đầu mũi tên)

“Nguồn: Matsuda T., 2010” [103].



Hình 1.5. Hình ảnh mô bệnh học chiều cao thương tổn nhỏ hơn 2 lần bề dày niêm mạc bình thường.

“Nguồn: Diebold M. D., 2004” [38].

Thương tổn tỳp 0-IIb có chiều cao ngang bằng với niêm mạc xung quanh, rất ít gặp ở đại trực tràng. Qua nội soi, thương tổn tỳp 0-IIb được nhận biết nhờ sự thay đổi về màu sắc và cấu trúc bề mặt so với niêm mạc xung quanh. Kỹ thuật nhuộm màu niêm mạc bằng Indigo carmine giúp nhận biết rõ hình dạng thương tổn tỳp 0-IIb ở đại trực tràng đặc biệt là bờ của thương tổn.



Hình 1.6. Hình ảnh nội soi thương tổn tít 0-IIb (đầu mũi tên) trên nội soi
 “Nguồn: Hurlstone D. P., 2003” [62].

Thương tổn tít 0-IIc lõm nhẹ với chiều cao thấp hơn so với bề mặt niêm mạc xung quanh, có thể có hình ảnh loét hay sẹo loét niêm mạc đi kèm. Đặc điểm này cảnh báo nguy cơ xâm lấn vào lớp dưới niêm mạc và có di căn hạch. Các thương tổn có hình ảnh loét niêm mạc thường không nâng lên khi tiêm phòng dưới niêm.



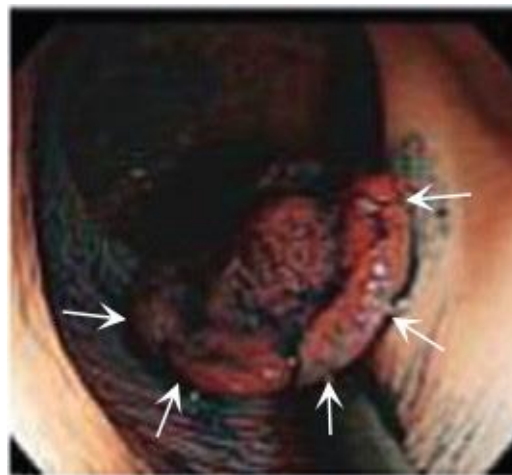
Hình 1.7: Hình ảnh thương tổn tít 0-IIc (đầu mũi tên) trên nội soi
 “Nguồn: Hurlstone D. P., 2003” [62]

Týp 0-III

Hình ảnh thương tổn týp 0-III trên nội soi lõm xuống thấp hơn bề mặt niêm mạc xung quanh rõ rệt. Theo định nghĩa, vị trí sâu nhất của thương tổn thường lõm sâu hơn lớp dưới niêm mạc. Tuy nhiên, về khía cạnh nội soi hình ảnh này thường được mô tả như loét niêm mạc ống tiêu hóa. Ở đại trực tràng, ung thư biểu mô sớm của týp 0-III chưa được ghi nhận.

Thương tổn kết hợp

Thương tổn týp 0-IIa+IIc dùng để mô tả hình ảnh dạng 0-IIa và 0-IIc trong đó phần thương tổn nhô lên chiếm ưu thế hơn phần lõm; hình dạng nội soi của thương tổn dạng này khác nhau tùy theo mỗi đoạn ống tiêu hóa. Đối với đại trực tràng, toàn bộ thương tổn nhô lên hẳn so với niêm mạc đại tràng xung quanh với phần lõm trung tâm cũng cao hơn bề mặt niêm mạc bình thường xung quanh.



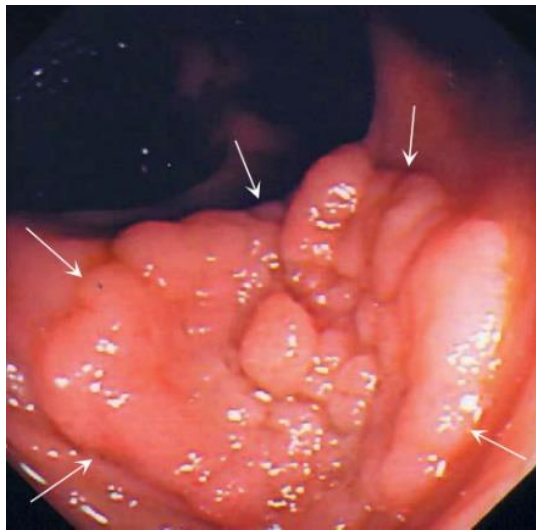
Hình 1.8. Hình ảnh nội soi thương tổn týp 0-IIa+IIc (đầu mũi tên) ở đại tràng
 “Nguồn: Matsuda T., 2010” [103].

Thương tổn týp 0-IIc+IIa ở đại trực tràng có phần lõm thường được bao quanh bởi bờ nhô lên nhẹ mà thành phần mô học gồm các tuyến tăng sản do phản ứng. Đối với nhiều trường hợp, khi phần nhô lên chỉ là tối thiểu nên

thường được định danh như tít 0-IIc; chỉ khi phần nhô lên này là đáng kể thì mới được xác định như tít 0-IIc+IIa.

U lan sang bên

Đối với đại trực tràng, thương tổn tít 0-IIa có đường kính tính theo chu vi lớn hơn 10mm thỉnh thoảng được gọi là u lan sang bên [91], [92], [126], [141]. Tuy nhiên cũng có quan điểm cho rằng kích thước của thương tổn \geq 20mm mới được xem như u lan sang bên [92].



Hình 1.9. Hình ảnh nội soi u lan sang bên (đầu mũi tên)

“*Nguồn: Hurlstone D. P., 2004*” [63].

1.2.2. Phân loại mô bệnh học

1.2.2.1. U tuyến

Theo phân loại của tổ chức y tế thế giới [53], đa số thương tổn tân sinh niêm mạc là u tuyến; được chia thành các loại chính sau: u tuyến ống, u tuyến ống-nhánh và u tuyến nhánh.

Tất cả các u tuyến đều có hai yếu tố cơ bản: sự rối loạn điều hòa phát triển và ít biệt hóa của tế bào biểu mô tuyến (tế bào có hình tròn, tỷ lệ nhân/bào tương tăng, nhân to, tăng sắc, bào tương ưa kiềm, có thể có hình ảnh gián phân). Biểu mô tuyến chứa tế bào hình đài và tế bào hấp thu ít biệt hóa ở tất cả

chiều dài của khe tuyến và ở cả bề mặt của u tuyến.

U tuyến ống

U tuyến ống thường có hình ảnh nội soi nhô lên khỏi niêm mạc, hình cầu và có cuống, hoặc có thể không nhô lên hẳn (dạng phẳng). Về vi thể, cấu trúc tuyến loạn sản chiếm ít nhất 80% bề mặt hốc tuyến.

U tuyến ống là loại phổ biến nhất trong các loại u tuyến, chiếm từ 68% đến 87,1%. Nếu u có cuống chỉ cần cắt u là đủ. Nếu u không có cuống, cần áp dụng kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi hay phẫu thuật cắt đoạn đại tràng bởi vì có từ 15-20% trường hợp u còn sót lại nếu chỉ cắt u theo phương pháp kinh điển.

U tuyến nhánh

U tuyến nhánh thường là không cuống với bề mặt giống như dạng nấm. Về vi thể, cấu trúc loạn sản tuyến phân nhánh chiếm hơn 80% bề mặt hốc tuyến [12], [43], [53]. Đây là loại thương tổn niêm mạc ít gặp nhất và có diễn tiến xấu nhất.

U tuyến ống-nhánh

U vừa có cấu trúc ống vừa có cấu trúc nhánh với thành phần nhánh chiếm 25-75%. Phân bố vị trí tương tự u tuyến ống.

U tuyến răng cưa

U tuyến răng cưa được đặc trưng bởi hình dạng răng cưa của polyp tăng sản trên hình ảnh vi thể có độ phóng đại thấp, nhưng có hình ảnh loạn sản ở phần trên của ống tuyến. U tuyến răng cưa cũng có cấu trúc ống và phân nhánh.

1.2.2.2. Polyp tăng sản

Polyp tăng sản đại tràng là dạng tăng sinh biểu mô thường gặp nhất. Về mặt mô học, polyp tăng sản gồm tế bào hấp thu và tế bào đài trưởng thành. Việc trì hoãn sự bong ra của các tế bào dẫn đến sự đông đúc, tạo nên đặc điểm mô bệnh học của thương tổn này.

1.2.2.3. Độ mô học của u tuyến

U tuyến được xác định bởi sự hiện diện của lớp biểu mô loạn sản. Nó đặc trưng về mặt mô bệnh học bởi nhân lớn, tăng sắc, các mức độ khác nhau của nhân hình thoi, giả tầng và mất cực tính. Loạn sản có thể mức độ thấp hay cao tùy vào mức độ phức tạp của cấu trúc, độ lan rộng của giả tầng nhân và độ nghiêm trọng của bất thường mô học của nhân.

Loạn sản độ thấp: nhân tăng sắc, kéo dài, tương đối đồng dạng, có giả tầng nhưng vẫn còn giữ cực tính ở đỉnh, thường có bào tương ưa kiềm nhẹ, lót các khe tuyến hoặc các vi nhú với sự phân bố cấu trúc tương đối đồng đều. Hạt nhân thường không rõ. Hoạt động phân bào thay đổi. Chết tế bào thường thấy ở đáy của u tuyến.

Loạn sản độ cao: nhân biểu hiện mất cực tính, thường tròn hơn, nhiễm sắc chất bong, hạt nhân rõ, đa dạng, và có cấu trúc phức tạp như dạng sàng hay các ống tuyến đầu lung nhau.

1.2.3. Đặc điểm đại thể và mô bệnh học

Phân bố thương tổn tân sinh niêm mạc

Về phân bố vị trí giải phẫu, nhiều tác giả ghi nhận đa số thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng được phát hiện ở đại tràng chậu hông và trực tràng [15], [104]. Với các thương tổn không cường, Hurlstone [62] ghi nhận được đa số ở đại tràng phải với 82% có độ loạn sản cao và 90% ung thư biểu mô tại đây có hình dạng nội soi phẳng hoặc lõm. Một số nghiên cứu khác [73], [161] cho kết quả tương tự như Hurlstone. Điều này cho thấy sự cần thiết phải nội soi toàn bộ khung đại tràng thay vì chỉ nội soi đến đại tràng chậu hông trong tầm soát các thương tổn ung thư sớm ở đại trực tràng (chỉ có 18% các trường hợp u tuyến phẳng ở đại tràng chậu hông và trực tràng có loạn sản cao).

Mô bệnh học thương tổn tân sinh

Xét về cấu trúc mô bệnh học, nghiên cứu của Michael [104] trên 3371 u tuyến ghi nhận đa số là loạn sản độ thấp (86%), tỷ lệ thương tổn có loạn sản độ cao ở đại tràng trái cao hơn đại tràng phải (7,7% so với 3,1%). Các trường hợp đa u tuyến có tỷ lệ độ loạn sản cao hơn so với 1 u tuyến đơn độc (13,8% so với 7,3%); đa số u tuyến nhánh (60%) có độ loạn sản cao. Nghiên cứu khác của Morson [107] trên 2506 trường hợp polyp đại trực tràng cho thấy đa số (75%) là u tuyến ống; u tuyến nhánh chỉ chiếm tỷ lệ thấp (9,7%). Nhưng ngược lại, nguy cơ ung thư trong nhóm u tuyến nhánh cao hơn đáng kể so với u tuyến ống (40,7% so với 4,8%). Như vậy, tít mô bệnh học u tuyến nhánh có nguy cơ ác tính của cao hơn so với nhóm u tuyến ống.

Kích thước và mô bệnh học

Theo y văn, nguy cơ ung thư tăng lên theo kích thước của thương tổn. Morson [107] thống kê trên 2409 trường hợp u tuyến đại trực tràng cho thấy tỷ lệ ác tính cao hơn hẳn ở những thương tổn có kích thước lớn hơn 20mm so với nhóm nhỏ hơn 10mm (46% so với 1,3%).

Nghiên cứu đầu tiên về u tuyến phẳng của Muto và Sawada [110] ghi nhận độ loạn sản cao của thương tổn nhỏ hơn 10mm là 42,4%.

Hình ảnh nội soi và mô bệnh học

Theo sự phát triển và biệt hóa của thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng, hình ảnh nội soi của thương tổn có mối liên quan mật thiết đến độ loạn sản và nguy cơ ung thư biểu mô. Wolber [175] nhận thấy rằng tỷ lệ loạn sản cao ở nhóm thương tổn tân sinh không cuống cao hơn hẳn so với nhóm thương tổn tân sinh có cuống (41% so với 4%). Nghiên cứu của Muto [109] trên 33 trường hợp u tuyến phẳng cũng ghi nhận hình ảnh độ loạn sản cao chiếm đa số (42,4%). Saitoh [134] thống kê được tỷ lệ u tuyến có loạn sản cao ở thương tổn tít 0-II cao hơn hẳn so với tít 0-I (82% so với 56%); bên cạnh đó,

tất cả 3 thương tổn ung thư biểu mô tuyến đều có hình ảnh nội soi là thương tổn tít 0-II. Nghiên cứu khác của Rembacken [130] cũng cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô của thương tổn tít 0-II là 3,2% so với 0,9% của thương tổn tít 0-I.

So sánh về kết quả mô bệnh học; tỷ lệ thương tổn tân sinh có độ loạn sản cao của các tác giả từ Tokyo (Nhật Bản) sử dụng tiêu chuẩn đánh giá Westernized (gồm tân sinh trong lớp niêm mạc) cho kết quả hơn 60% [132] so với 14% và 18% của các tác giả Anh Quốc và Thụy Điển [130], [161]. Cho dù có sự khác biệt, tỷ lệ độ loạn sản cao ra ở thương tổn không cuống cao hơn đáng kể so với thương tổn có cuống. Điều này cũng được ghi nhận qua nhiều nghiên cứu của các tác giả Phương Tây và Nhật Bản.

Trong phân loại thương tổn phẳng, hình ảnh có lõm ở trung tâm thương tổn là dấu hiệu có ý nghĩa dự báo u tuyến có độ loạn sản cao hay ung thư biểu mô xâm lấn [73], [130]. Hurlstone [62] ghi nhận đến 59% trường hợp thương tổn lõm trung tâm có độ loạn sản cao hay ung thư biểu mô. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Rembacken [130] là 36% và cao hơn so với các tác giả tại Mỹ và Canada [134], [175]. Nghiên cứu khác của Tsuda và cộng sự [161] ghi nhận hình ảnh nội soi lõm ở trung tâm chiếm tỷ lệ 35,7% các thương tổn loạn sản cao và 80% trường hợp ung thư biểu mô.

Polyp tăng sản

Bên cạnh u tuyến, dạng mô học tăng sản thường không có tiềm năng ác tính. Tuy nhiên một số nghiên cứu đã ghi nhận có hình ảnh u tuyến nhánh, loạn sản và thậm chí là hình ảnh ung thư biểu mô trên các polyp tăng sản có kích thước lớn hơn 10mm [44]. Điều này có lẽ do polyp tăng sản trải qua quá trình loạn sản của u tuyến nhánh, tác động của “gen sinh ung” đối với các tế bào hấp thu ở lớp biểu mô làm tăng nguy cơ xuất hiện u tuyến ở các polyp tăng sản; đặc

biệt là ở các thương tổn có kích thước lớn [173]. Polyp tăng sản cần phải được phân biệt với u tuyến răng cưa, là thương tổn có tiềm năng ác tính.

1.3. Chẩn đoán thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng

1.3.1. Hình ảnh nội soi ánh sáng trắng

Kỹ thuật nội soi tiêu hóa bằng ống mềm ra đời vào thập niên 50 của thế kỷ XX đã tạo ra cuộc cách mạng trong chẩn đoán các bệnh lý ống tiêu hóa. Từ lúc khởi đầu với nguyên tắc truyền dẫn hình ảnh bằng sợi quang cho đến nội soi video ngày nay; qua nội soi ống mềm với ánh sáng trắng các thương tổn niêm mạc đại tràng được phát hiện ngày càng nhiều. Gần đây với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, kỹ thuật nội soi với hình ảnh độ phân giải cao ra đời; các thương tổn niêm mạc ngày càng được chẩn đoán tốt hơn.

Pohl [128] thực hiện nội soi chẩn đoán bằng kỹ thuật nội soi ánh sáng trắng tiêu chuẩn cho 512 trường hợp có tỷ lệ phát hiện thương tổn u tuyến là 36,2%.

Nghiên cứu của Togashi [160] cho thấy tỷ lệ phát hiện thương tổn tốp 0-I không khác nhau nhưng với thương tổn tốp 0-II thì nội soi hình ảnh ánh sáng trắng có tỷ lệ phát hiện thương tổn thấp hơn so với nhuộm màu niêm mạc bằng Indigo carmine.

Tuy vậy trên thực tế chỉ thực hiện nhuộm màu niêm mạc với những vùng niêm mạc nghi ngờ có thương tổn. Hiện nay nội soi tiêu hóa bằng ống mềm sử dụng ánh sáng trắng vẫn là kỹ thuật được áp dụng chủ yếu trong chẩn đoán các thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng.



Hình 1.10. Hình ảnh dây soi đại tràng thế hệ đầu tiên và hình ảnh niêm mạc đại tràng ghi nhận được

”Nguồn: Wayer J. D., 2009” [171].

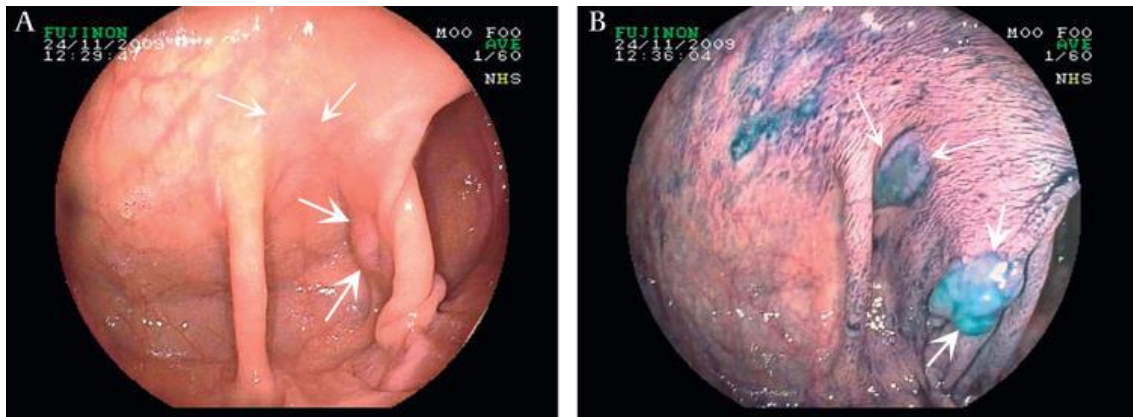
1.3.2. Hình ảnh nội soi với nhuộm màu thương tổn

Nội soi đại tràng là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán các thương tổn tân sinh đại trực tràng. Dù vậy, kỹ thuật nội soi với ánh sáng trắng có thể bỏ sót 10 – 25% các thương tổn kích thước nhỏ hay thương tổn phẳng. Nhiều tác giả sử dụng Indigo carmine để nhuộm màu niêm mạc giúp tăng tỷ lệ phát hiện thương tổn đại trực tràng. Với đặc tính là chất nhuộm màu không hấp thu, Indigo carmine giúp làm nổi bật độ tương phản ở bề mặt niêm mạc nhờ sự tích tụ vào các rãnh và hốc tuyến.

Nhiều báo cáo [130], [134], [161] đã mô tả việc sử dụng Indigo carmine sẽ làm nổi bật vùng niêm mạc nghi ngờ có thương tổn tân sinh; từ đó giúp xác định rõ hình dạng và đặc biệt là bờ của thương tổn. Nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng của Brooker [28] đã kết luận kỹ thuật nhuộm màu với Indigo carmine làm tăng khả năng phát hiện các u tuyến có kích thước nhỏ. Pohl [128] thực hiện so sánh ngẫu nhiên giữa 2 nhóm được nội soi đại tràng có và không nhuộm màu niêm mạc bằng Indigo carmine đã cho thấy số lượng thương tổn kích thước nhỏ hơn 5mm và thương tổn phẳng phát hiện được cao hơn ở nhóm có nhuộm màu (0,56 so với 0,28 trên mỗi bệnh nhân). Ngoài ra, Togashi [160] cũng kết luận thêm rằng kỹ thuật nhuộm màu không làm tăng tỷ lệ phát hiện

các thương tổn tiến triển so với ánh sáng trắng.

Tuy nhiên, kỹ thuật nhuộm màu với Indigo carmine chỉ nên thực hiện với các hình ảnh nghi ngờ ở niêm mạc và các trường hợp có yếu tố nguy cơ cao. Việc nhuộm màu niêm mạc toàn bộ khung đại tràng sẽ làm tăng thời gian nội soi lên đáng kể, không khả thi trong thực tế.



Hình 1.11: Hình ảnh nội soi thương tổn kích thước nhỏ (đầu mũi tên) dưới ánh sáng trắng(A) và nhuộm màu bằng Indigo carmine (B)

”Nguồn: Pohl J., 2010” [128].

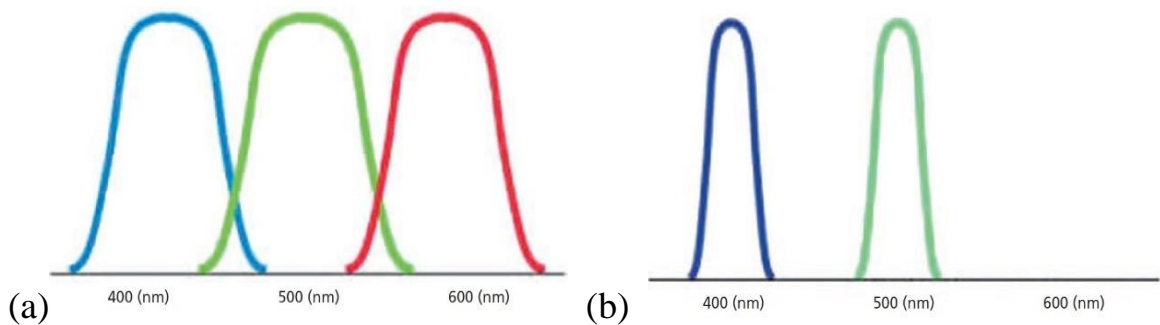
1.3.3. Các kỹ thuật hình ảnh tăng cường

Hình ảnh dải băng hẹp

Hình ảnh dải băng hẹp là một công nghệ quang học tiên tiến có khả năng cung cấp các đặc tính chi tiết của các thương tổn dựa trên sự thay đổi hình dạng và kích thước của vi mạch máu khi tiến triển thành tân sinh, loạn sản và ác tính. Những thay đổi này có thể dễ dàng quan sát thấy trong nội soi và rất hữu ích để phân biệt hình ảnh bất thường với niêm mạc bình thường [17]. Cơ sở lý luận của ứng dụng hình ảnh dải băng hẹp dựa trên đặc điểm của ánh sáng bước sóng ngắn nằm trong dải hấp thụ của hemoglobin; từ đó dẫn đến độ tương phản của mao mạch trong lớp niêm mạc ở bề mặt được cải thiện rõ rệt và cho hình ảnh rõ ràng về cấu trúc mạch máu. Nguyên lý vật lý hình ảnh dải băng hẹp dựa trên sự điều chỉnh quang phổ của ánh sáng trắng thông thường thành các

bước sóng ngắn hơn, thành 2 dải hẹp 415nm và 540nm; trong đó dải sóng 415nm cho hình ảnh rõ nét bề mặt niêm mạc nhất là các hốc tuyến; dải sóng 540nm cho hình ảnh rõ nét về cấu trúc và hình dạng các mao mạch ở bề mặt.

Ứng dụng trong lĩnh vực nội soi của hình ảnh dải băng hẹp được báo cáo đầu tiên bởi Sano và cộng sự [139] vào năm 2001 nhằm đánh giá cấu trúc bề mặt hốc tuyến và hình ảnh mao mạch, từ đó giúp xác định loại mô học cũng như độ biệt hóa của các thương tổn niêm mạc ống tiêu hóa.



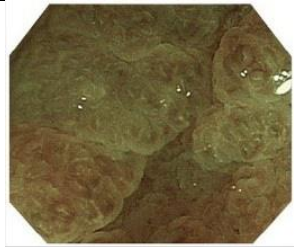

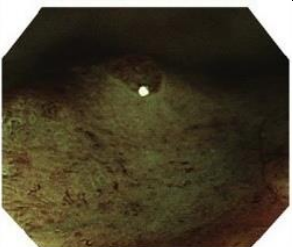
Hình 1.12 Minh họa các dải sóng trong kỹ thuật nội soi tiêu chuẩn có ánh sáng trắng (a) so với dải sóng hẹp trong kỹ thuật hình ảnh dải băng hẹp (b)

“*Nguồn: Sano Y., 2009*” [136].

Năm 2004, tác giả Sano [137] đề ra bảng phân loại đầu tiên dựa vào hình ảnh dải băng hẹp giúp phân biệt thương tổn tân sinh với không tân sinh. Sau đó nhiều bảng phân loại mới bổ sung cho phân loại của Sano như phân loại Hiroshima [76], [158], Showa [168], Jikei [115], NICE [54], [55] và JNET [140]. Các bảng phân loại được phát triển sau này (NICE và JNET) còn giúp đánh giá xâm lấn sâu dựa vào hình ảnh dải băng hẹp; từ đó đưa ra tiên lượng cũng như hướng điều trị thích hợp.

Với kỹ thuật nội soi có hình ảnh dải băng hẹp, Machida và Sano [99] đã chứng minh hiệu quả cao của hình ảnh dải băng hẹp so với kỹ thuật nội soi ánh sáng trắng kinh điển trong chẩn đoán phân biệt thương tổn tân sinh (93,4% so với 79,1%). Ưu điểm này cũng được khẳng định bởi một số nghiên cứu tiền cứu khác [32], [138], [159].

Bảng 1.1. Phân loại NICE của các nhà nội soi quốc tế về hình ảnh bề mặt và xâm lấn sâu dựa theo hình ảnh dải băng hẹp [54]

	Týp 1	Týp 2	Týp 3
Màu sắc	Tương tự niêm mạc	Nâu, hơi đậm hơn niêm mạc	Sẫm màu, vùng trắng không đều
Mao mạch	Không, mao mạch chạy xuyên thương tổn	Màu nâu, bao quanh cấu trúc màu trắng	Vùng gián đoạn hoặc vô mạch
Bề mặt	Đồng nhất	Ổng hình oval hoặc phân nhánh, mạch máu bao quanh	Vô định hình, mất cấu trúc mạch máu
Mô bệnh học	Tăng sản	U tuyến	Ung thư xâm lấn sâu lớp dưới niêm mạc
Hình ảnh			

Bảng phân loại NICE [54] của các nhà nội soi quốc tế được áp dụng phổ biến trong phân loại thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng, làm cơ sở để đánh giá và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp.

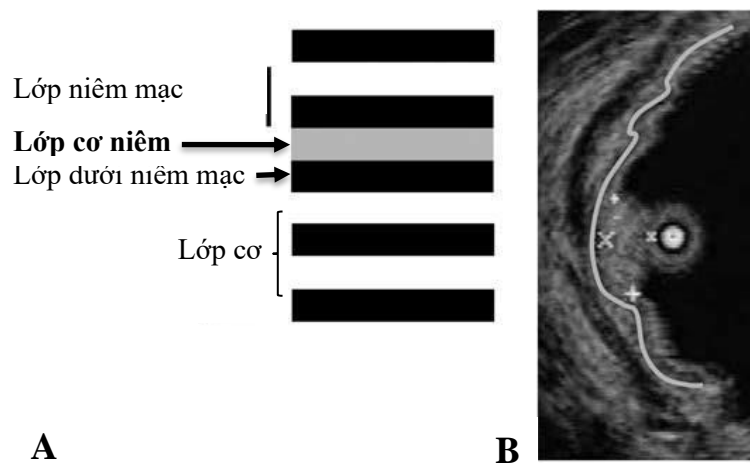
Với phân loại NICE; trong 3 tiêu chuẩn của hình ảnh dải băng hẹp (màu sắc, phân bố mạch máu, kiểu bề mặt): tiêu chuẩn về màu sắc thương tổn có giá trị tiên đoán thấp; trong khi tiêu chuẩn về phân bố mạch máu có độ nhạy và giá trị tiên đoán âm tính cao nhất về mức độ xâm lấn sâu dưới niêm mạc của thương tổn. Bên cạnh đó, tiêu chuẩn hình dạng bề mặt có độ đặc hiệu cao nhất. Khi có

bất kỳ 1 trong 3 tiêu chuẩn của tít 3, độ nhạy sẽ là 94,9% và giá trị tiên đoán âm tính 95,9% về khả năng xâm lấn sâu lớp dưới niêm mạc.

Siêu âm qua nội soi

Kỹ thuật siêu âm qua nội soi được phát triển từ thập niên 80 của thế kỷ XX. Siêu âm qua nội soi cho hình ảnh phân định rõ các lớp của ống tiêu hóa; từ đó giúp đánh giá mức độ xâm lấn của thương tổn tân sinh niêm mạc và hạch di căn lân cận.

Cùng với sự phát triển của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, kỹ thuật siêu âm với đầu dò tiếp cận thương tổn qua kênh thao tác của máy nội soi đã mang lại một bước tiến quan trọng trong đánh giá xâm lấn sâu của thương tổn tân sinh đại trực tràng. Phương tiện thường được sử dụng là đầu dò mini có tần số 20 – 30Hz. Điểm then chốt của kỹ thuật này là nhận biết lớp cơ niêm (lớp thứ 4) để xác định thương tổn còn khu trú tại lớp niêm mạc hay đã xâm lấn.



Hình 1.13. Hình ảnh minh họa 9 lớp của thành ruột (A); trong đó 4 lớp phản âm kém trên cùng là niêm mạc. Thương tổn tân sinh tại niêm mạc của thực quản (dấu X) (B). “Nguồn: Conio M., 2006” [34].

Căn cứ vào hình ảnh siêu âm qua nội soi, sẽ xác định các thương tổn ung thư biểu mô có chỉ định cho phương pháp cắt bỏ thương tổn qua nội soi, giảm nguy cơ tái phát và di căn.

Nghiên cứu của Akahoshi [16] cho kết quả độ chính xác của siêu âm

qua nội soi trong đánh giá xâm lấn thành của u tân sinh đại trực tràng là 85%. Bên cạnh đó, đối với yếu tố di căn hạch vùng nghiên cứu này cũng chỉ ra được độ chính xác là 67%, độ nhạy và độ đặc hiệu là 70% và 64%.

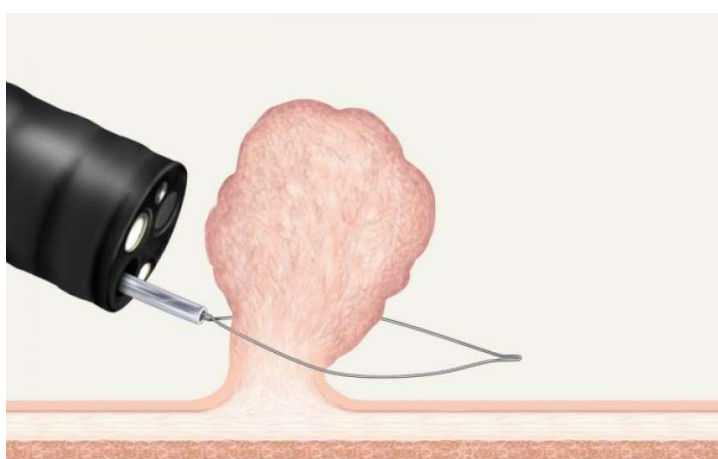
Nguy cơ di căn hạch của ung thư xâm lấn tầng nông của lớp dưới niêm là 2-3%, so sánh với 8-12% của các trường hợp xâm lấn xuống tầng sâu của lớp dưới niêm mạc [133], [172].

1.4. Điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng

1.4.1. Phương pháp dùng nội soi ống mềm

Phương pháp cắt bỏ thương tổn dùng thông lọng nhiệt kinh điển

Đối với các thương tổn tân sinh niêm mạc có cuống, kỹ thuật cắt bỏ thương tổn bằng thông lọng nhiệt là phương pháp điều trị triệt để. Phương pháp này được thực hiện bằng cách dùng thông lọng siết tại vị trí cuống thương tổn; sau đó cắt bỏ thương tổn bằng chế độ đông hay cắt. Có thể kẹp clip bổ sung để kiểm soát hay phòng ngừa chảy máu sau thủ thuật. Cho đến hiện nay, kỹ thuật này vẫn là phương pháp điều trị đầu tay cho các thương tổn tân sinh niêm mạc có cuống với kết quả tốt, tỷ lệ tai biến biến chứng thấp.



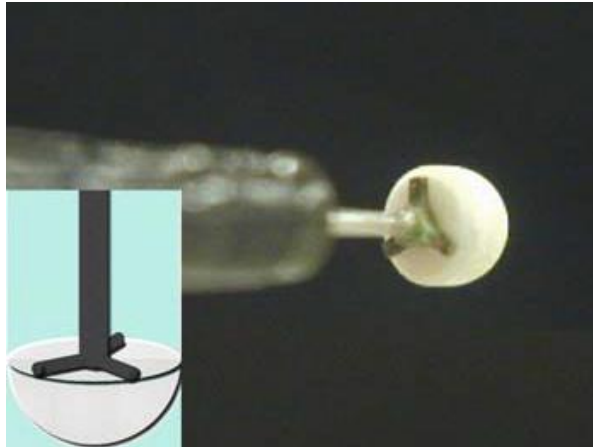
Hình 1.14: Minh họa kỹ thuật cắt bỏ thương tổn tân sinh niêm mạc có cuống bằng thông lọng theo kinh điển [74].

Phương pháp cắt niêm mạc

Đối với các thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống hay dạng phẳng; cắt bỏ thương tổn qua nội soi ống mềm bằng dùng thông lọng nhiệt theo kinh điển dễ dẫn đến nguy cơ thủng thành đại tràng. Kỹ thuật cắt niêm mạc giúp tránh được nguy cơ thủng đại tràng. Cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm khởi đầu bằng cách tiêm dung dịch vào mô liên kết lỏng lẻo ở lớp dưới niêm mạc, làm tăng khoảng cách lớp niêm mạc với lớp cơ của thành đại tràng; từ đó giúp loại bỏ thương tổn bằng thông lọng mà không làm thủng đại tràng. Do không yêu cầu phức tạp về trang bị nên kỹ thuật này có thể được áp dụng phổ biến; đặc biệt là ở những nơi có điều kiện trang bị chưa thật đầy đủ.

Phương pháp cắt dưới niêm mạc

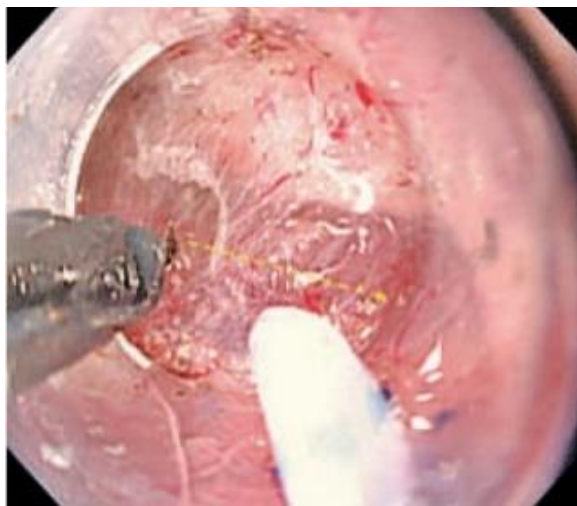
Với sự phát triển của các phương pháp xâm lấn tối thiểu trong điều trị ung thư sớm ở đại trực tràng, kỹ thuật cắt niêm mạc hay cắt mảnh niêm mạc giải quyết triệt để được phần lớn các thương tổn có kích thước nhỏ đến vừa ($\leq 20\text{mm}$); tuy nhiên với các thương tổn có kích thước lớn ($> 20\text{mm}$) có thể có khả năng cắt không hết thương tổn; đặc biệt là sự cần thiết của cắt trọn thương tổn thành 1 khối vừa giúp giảm hiện tượng còn lại mô u vừa thuận lợi cho đánh giá mô bệnh học. Để giải quyết vấn đề này; một giải pháp kỹ thuật mới với sự ra đời của dao IT cắt vào lớp dưới niêm mạc để thu được toàn bộ thương tổn thành một khối. Kỹ thuật cắt dưới niêm mạc này được thực hiện lần đầu bởi Hosokawa và Yoshida [60] vào năm 1995. Dụng cụ cắt đốt điện đơn cực mới dựa trên cải tiến với 1 mẫu “gôm” được đính vào đầu giúp giảm tác dụng xuyên thấu của dòng điện; từ đó làm giảm nguy cơ bỏng và thủng đại tràng.



Hình 1.15: Hình ảnh dao IT với phần sứ bọc ở đầu.

“Nguồn: Ono H., 2008” [123].

Kỹ thuật cắt dưới niêm mạc khởi đầu với tiêm phòng dưới niêm mạc tương tự như cắt niêm mạc. Thương tổn được đánh dấu diện cắt theo chu vi cách bờ thương tổn 3 – 5mm [123]; sau đó bắt đầu thực hiện cắt thương tổn bằng dụng cụ cắt đốt chuyên dùng. Ưu điểm của kỹ thuật cắt dưới niêm mạc giúp nhìn rõ và kiểm soát được diện cắt, bệnh phẩm thu được là 1 khối niêm mạc trọn vẹn nên dễ đánh giá về mô bệnh học.



Hình 1.16. Kỹ thuật cắt dưới niêm mạc qua nội soi dùng dao IT cắt vào khoảng dưới niêm mạc

“Nguồn: Tamegai Y., 2007” [157].

Cắt dưới niêm mạc là kỹ thuật khó; ngoài dụng cụ cắt đốt điện chuyên dùng, đòi hỏi người thực hiện phải có kinh nghiệm đáng kể trong lĩnh vực nội soi chẩn đoán và điều trị đường tiêu hóa dưới. Bên cạnh đó cần tuân thủ đúng chỉ định và kỹ thuật thực hiện nhằm tránh tai biến và biến chứng. Nhiều tác giả chỉ ra một số điểm kỹ thuật như điều chỉnh để thương tổn ở vị trí phù hợp để quan sát hay phải nhìn thấy rõ “mặt cắt” là khoảng dưới niêm một cách rõ ràng.

1.4.2. Phương pháp phẫu thuật

Với các thương tổn tân sinh niêm mạc có kích thước lớn, ung thư biểu mô có xâm lấn đến tầng sâu của lớp dưới niêm mạc; kỹ thuật cắt bỏ thương tổn bằng nội soi có thể làm thủng đại tràng hay không thể loại bỏ hết thương tổn. Trong những trường hợp này, phẫu thuật cắt bỏ đoạn đại tràng mang thương tổn là phương pháp điều trị tối ưu. Hiện nay, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt để cho các ung thư biểu mô xâm lấn.

1.5. Phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng

1.5.1. Lịch sử

Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trên đại tràng được thực hiện đầu tiên trên động vật thí nghiệm bởi Deyhle [37] vào năm 1973. Kỹ thuật này sau đó được áp dụng lần đầu bởi các tác giả Nhật Bản vào thập niên 90 của thế kỷ XX. Karita và cộng sự [80] là một trong những tác giả đầu tiên nghiên cứu áp dụng kỹ thuật tiêm và cắt niêm mạc với tên gọi “sinh thiết mẫu lớn” cho 71 thương tổn có cuống và không cuống ở đại trực tràng. Tác giả kết luận kỹ thuật này khả thi và an toàn với các thương tổn có kích thước lên đến 30mm, không kể hình dạng nội soi. Các tác giả cũng khẳng định thương tổn kích thước lớn hơn 30mm là yếu tố ảnh hưởng đến sự thành công của kỹ thuật.

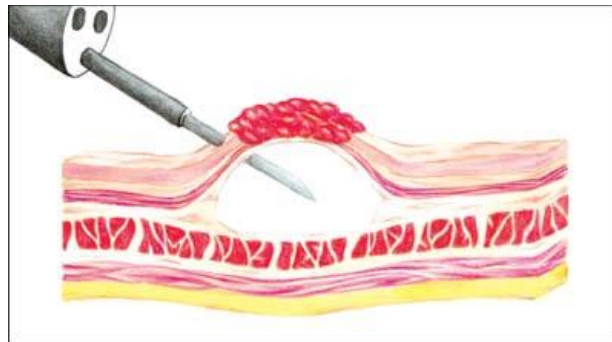
Cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm được phổ biến ngày càng rộng rãi, nhiều nghiên cứu áp dụng kỹ thuật này cho kết quả tốt với tỷ lệ biến chứng

thấp. Một số cải biên về mặt kỹ thuật cũng được các tác giả nghiên cứu để tăng hiệu quả cũng như mở rộng chỉ định về kích thước thương tổn được thực hiện cắt niêm mạc.

1.5.2. Các phương pháp cắt niêm mạc

Kỹ thuật tiêm dưới niêm mạc và cắt

Kỹ thuật này dùng nước muối sinh lý hoặc nước cất tiêm vào lớp dưới niêm mạc tạo vùng đệm phân cách giữa lớp niêm mạc với lớp cơ, giúp giảm nguy cơ thủng đại tràng khi cắt niêm mạc. Để kéo dài thời gian phòng lên của thương tổn, một số tác giả dùng dung dịch ưu trương để tiêm phòng dưới niêm [40], [165]. Ngoài ra, tiêm phòng bằng nước muối sinh lý có hoặc không có pha với Adrenaline (1/10.000) và dung dịch xanh methylene đều cho hiệu quả và an toàn như nhau [97].



Hình 1.17. Minh họa kỹ thuật tiêm dưới niêm mạc

“Nguồn: Cornio M., 2006” [34].

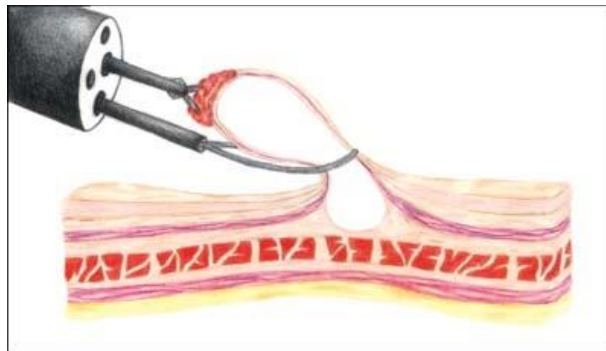
Kudo [89] áp dụng kỹ thuật tiêm và cắt để thực hiện “sinh thiết mẫu lớn” cho 674 thương tổn ung thư sớm đại trực tràng có hình ảnh nội soi dạng phẳng và lõm đã rút ra kết luận về nguy cơ cao xâm lấn dưới niêm của thương tổn lõm. Tác giả đưa ra đề nghị chỉ nên thực hiện cắt niêm mạc cho các thương tổn tít 0-IIc+IIa và tít 0-IIa+IIc có kích thước đến 10mm.

Để cải thiện khả năng cắt trọn thương tổn, tác giả Hirao [58] đã sử dụng dụng cụ cắt niêm mạc theo chu vi thương tổn (cắt trước) nhằm giúp quá trình

đặt thông lọng cắt niêm mạc được dễ dàng hơn; tuy nhiên do độ xuyên lan nhiều của dòng điện khi thực hiện cắt trước làm tăng tỷ lệ thủng đại tràng nên kỹ thuật này ít được phổ biến. Tác giả Ohkuwa [119] đã khắc phục nhược điểm này bằng cách sử dụng sử dụng dụng cụ đốt điện mới có bọc sứ ở đầu để hạn chế độ xuyên lan dòng điện khi thực hiện cắt trước; giúp giảm nguy cơ thủng đại tràng. Gần đây, Hong và cộng sự [59] cũng khẳng định hiệu quả của phương pháp này với các thương tổn có kích thước 20 – 30mm.

Kỹ thuật tiêm, nâng và cắt [34]

❖ **Kỹ thuật tiêm, nâng và cắt dùng máy nội soi có 2 kênh:** một kênh dùng dụng cụ nâng thương tổn lên trong khi kênh còn lại dùng thông lọng nhiệt cắt thương tổn. Kỹ thuật này đòi hỏi có máy nội soi chuyên dùng với 2 kênh thao tác giúp đồng thời vừa nâng vừa cắt thương tổn bằng thông lọng.



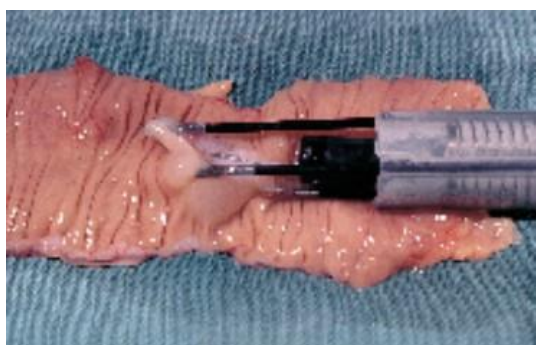
Hình 1.18. Minh họa kỹ thuật tiêm, nâng và cắt

“*Nguồn: Cornio M., 2006*” [34].

Ưu điểm của phương pháp này là dễ dàng “tóm lấy” thương tổn so với phương pháp “tiêm dưới niêm và cắt”, yếu tố quan trọng quyết định thành công của kỹ thuật, nhưng do là dụng cụ chuyên dùng đắt tiền nên ít phổ biến.

Karita và cộng sự [79] kết luận có thể thực hiện kỹ thuật này cho các thương tổn lên đến 20mm; đối với các thương tổn có kích thước lớn hơn được thực hiện cắt mảnh niêm mạc hay thực hiện cắt niêm mạc sau đó 2 tuần.

❖ **Kỹ thuật tiêm, nâng và cắt dùng máy nội soi có 3 kênh** của Mukai [108] áp dụng cho thương tổn có kích thước lớn trong quá trình cắt niêm mạc cho kết quả khả quan với tỷ lệ biến chứng thủng là 9,5%. Tuy nhiên, kỹ thuật này cũng cần phải thực hiện với dụng cụ chuyên biệt nên ít được phổ biến.



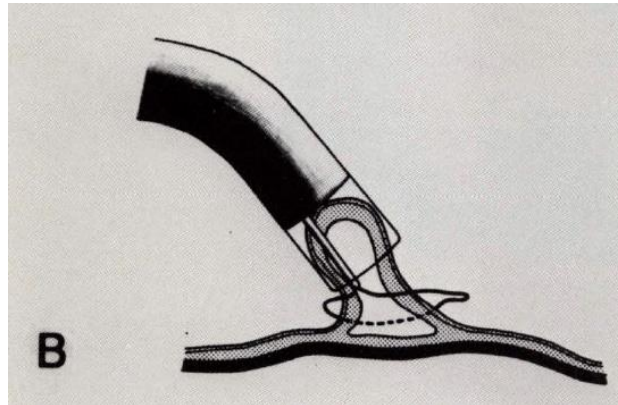
Hình 1.19. Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi với 3 kênh hỗ trợ

“*Nguồn: Mukai M., 2001*” [108].

Cắt niêm mạc qua nội soi có dùng mũ chụp

Kỹ thuật cắt niêm mạc với “mũ chụp” được phát triển lần đầu tiên vào năm 1992 bởi Inoue [68] bằng cách dùng một dụng cụ bằng nhựa trong suốt gắn vào đầu ống soi. Sau khi thương tổn nâng lên do tiêm dưới niêm mạc, thông lọng có hình bán nguyệt được đưa vào và sẽ bung ra trên máng ở đầu mũ chụp. Thương tổn được hút vào trong mũ chụp, siết chặt bằng thông lọng; sau đó được nhả ra trong trạng thái vẫn còn siết bởi thông lọng, thực hiện cắt niêm mạc. Tác giả Inoue nhấn mạnh ba ưu điểm của kỹ thuật này: (1) đơn giản, có thể thực hiện thủ thuật với máy nội soi tiêu chuẩn. Về mặt lý thuyết, bác sĩ nội soi có thể thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc với mũ chụp mà không cần đào tạo bổ sung do dựa trên kỹ thuật được sử dụng rộng rãi của thắt thun búi tĩnh mạch dẫn, và có thể lấy mẫu bệnh phẩm dễ dàng. (2) kỹ thuật cắt niêm mạc với mũ chụp có khả năng ứng dụng rộng rãi. Thủ thuật có thể được thực hiện trong bất kỳ đoạn nào của ống tiêu hóa, bao gồm cả ở vị trí khó (thương tổn ở tâm vị, nắp ngay sau nếp niêm mạc đại tràng). (3) thực hiện được nhiều lần, có thể

được loại bỏ sử dụng mũ chụp lớn hơn và bệnh phẩm có đường kính lên tới 30 mm. Tuy nhiên, kỹ thuật này có nhược điểm là cần thực hiện cắt mảnh cho các thương tổn đường kính lớn hơn 15 mm. Bên cạnh đó kỹ thuật này khó quan sát toàn bộ thương tổn nên khó đảm bảo thương tổn được hút trọn vào trong “mũ chụp”; mặt khác còn tiềm ẩn nguy cơ thủng đại tràng.



Hình 1.20. Mô tả kỹ thuật cắt niêm mạc với “mũ chụp”

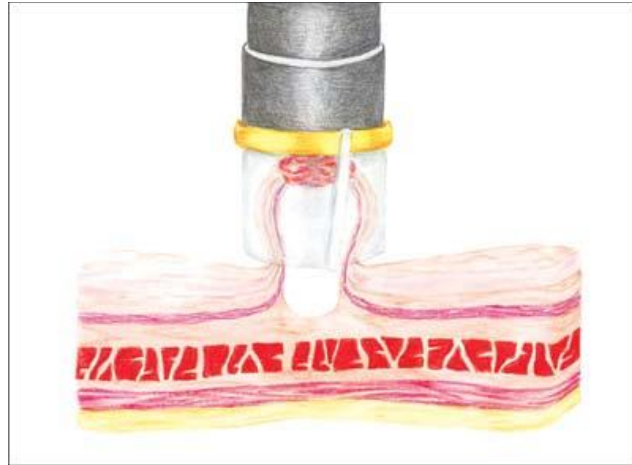
“Nguồn: Inoue H., 1993” [68].

Bergmann [22] cho rằng kỹ thuật dùng mũ chụp thích hợp với các thương tổn có vị trí khuất ngay sau nếp niêm mạc hay các thương tổn cần thực hiện cắt mảnh niêm mạc.

Cắt niêm mạc qua nội soi với trợ giúp của vòng thắt [84]

Kỹ thuật dùng vòng thắt cũng tương tự như kỹ thuật hút bằng “mũ chụp”, sử dụng vòng thắt tĩnh mạch thực quản có “mũ chụp”. Một cuống “nhân tạo” của polyp được tạo ra nhờ kỹ thuật hút và tạo vòng thắt như thắt tĩnh mạch thực quản dẫn. Thương tổn kích thước nhỏ khoảng 5mm phù hợp với kỹ thuật này, với mẫu bệnh phẩm có đường kính từ 10 – 15mm.

Trong kỹ thuật này, niêm dưới niêm mạc có thể không cần thiết đối với các thương tổn lớn, có thể phải thực hiện nhiều lần với nhiều vòng thắt. Điều này có thể dẫn tới hẹp lòng ống tiêu hóa, đặc biệt là với các thương tổn ở thực quản.

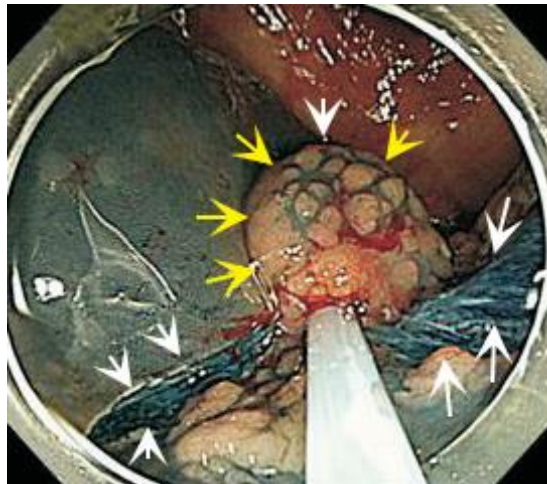


Hình 1.21. Minh họa kỹ thuật cắt niêm mạc có dùng vòng thắt

“Nguồn: Cornio M., 2006” [34].

Cắt mảnh niêm mạc qua nội soi

Với các thương tổn tân sinh kích thước lớn, tỷ lệ còn lại mô u sau lần cắt niêm mạc đầu tiên là đáng kể; do vậy cần thực hiện lần cắt thứ 2, 3 để đảm bảo loại bỏ hết mô u. Đây chính là cơ sở để hình thành nên kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc.



Hình 1.22: Kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc của phần thương tổn còn lại (đầu mũi tên vàng) bên cạnh vết cắt đã thực hiện (đầu mũi tên trắng)

“Nguồn: Seo M., 2017” [144].

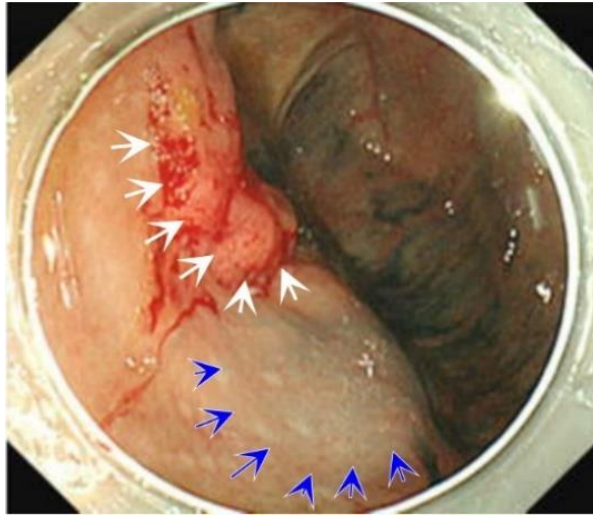
Mặc dù còn một số điểm tồn tại như nguy cơ thủng và lấy không hết thương tổn cộng với khó đánh giá về mặt mô bệnh học, nhiều nghiên cứu ủng

hộ cắt mảnh niêm mạc như là phương pháp được chỉ định cho các thương tổn tân sinh có kích thước lớn của đại trực tràng [65], [100], [143], [144].

1.5.3. Chỉ định, chống chỉ định

Khác với phương pháp cắt polyp theo kinh điển, kỹ thuật cắt niêm mạc nhằm mục đích loại bỏ thương tổn tân sinh đạt độ sâu đến lớp dưới niêm và khảo sát mô bệnh học với mẫu mô lớn. Phương pháp cắt niêm mạc lúc đầu được chỉ định cho các thương tổn tân sinh niêm mạc kích thước nhỏ hay các trường hợp ung thư tại niêm mạc có độ biệt hóa cao [154], [57]. Về sau, chỉ định được mở rộng hơn về kích thước thương tổn cũng như độ biệt hóa của ung thư sớm [75]. Nhiều nghiên cứu kết luận kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi được chỉ định cho các thương tổn tân sinh hay ung thư biểu mô còn khu trú tầng nông của lớp dưới niêm mạc [18], [97], [164], [177], [178].

Trên thực tế, tiêu phòng dưới niêm là dấu hiệu giúp xác định chỉ định thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc. Tuy nhiên, việc chỉ dựa vào dấu hiệu nâng lên của thương tổn sẽ không thể đánh giá mức độ xâm lấn và tiên lượng di căn hạch. Ngoài ra, về phương diện mô bệnh học, Nakajo [111] kết luận rằng chỉ định phẫu thuật nên đặt ra với các thương tổn ung thư lớp niêm mạc có một trong ba dấu hiệu: xâm lấn tầng sâu lớp dưới niêm, xâm lấn mạch bạch huyết lớp dưới niêm, vị trí ở đại tràng chậu hông.



Hình 1.23: Thương tổn không nâng lên, sau khi tiêm phòng dưới niêm với hình ảnh niêm mạc phồng lên (đầu mũi tên xanh) kế bên thương tổn không nâng lên (đầu mũi tên trắng) “*Nguồn: Uno Y., 1994*” [164].

1.5.4. Ưu điểm, nhược điểm

Cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng là phương pháp xâm lấn tối thiểu; giúp loại bỏ thương tổn tân sinh mà không phải thực hiện phẫu thuật. Kỹ thuật cắt niêm mạc giúp giảm chi phí điều trị, bệnh nhân tránh được các tai biến và biến chứng liên quan đến phẫu thuật. Điều này càng có ý nghĩa đối với những bệnh nhân lớn tuổi, có nhiều bệnh mạn tính đi kèm.

Tuy nhiên, với các thương tổn có kích thước lớn đòi hỏi phải thực hiện cắt niêm mạc bằng phương pháp cắt mảnh. Với phương pháp cắt mảnh niêm mạc khó đánh giá được bệnh phẩm một cách toàn vẹn về mặt mô bệnh học. Đây là hạn chế của phương pháp cắt niêm mạc. Hạn chế này có thể khắc phục với phương pháp cắt dưới niêm mạc; tuy nhiên đòi hỏi cần có dụng cụ chuyên dụng đồng thời trình độ cao thực hiện thủ thuật của bác sĩ nội soi.

1.5.5. Tai biến, biến chứng

Bên cạnh những thành công của kỹ thuật, cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm có những khó khăn nhất định; đặc biệt là các tai biến và biến chứng liên

quan đến kỹ thuật.

Theo hội nghị đồng thuận về kỹ thuật cắt niêm mạc tổ chức tại Tokyo năm 2003 [155]:

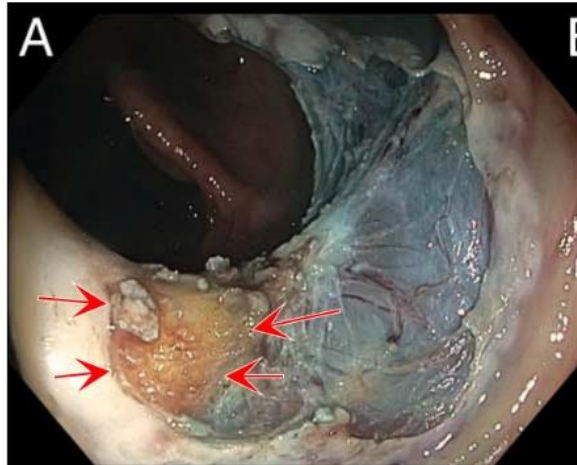
- Tai biến chảy máu: máu chảy ra từ vết cắt niêm mạc kéo dài hơn 60 giây, cần can thiệp để cầm máu qua nội soi như chích cầm máu bằng nước muối sinh lý pha với Adrenaline 1/10.000, kẹp clip; hoặc phải phẫu thuật.

- Biến chứng chảy máu: chảy máu xảy ra sau khi kết thúc kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi; bệnh nhân có triệu chứng tiêu máu đỏ tươi, tiêu phân đen hay xét nghiệm Hemoglobin giảm $\geq 2\text{g/dl}$ so với trước khi thực hiện cắt niêm mạc.

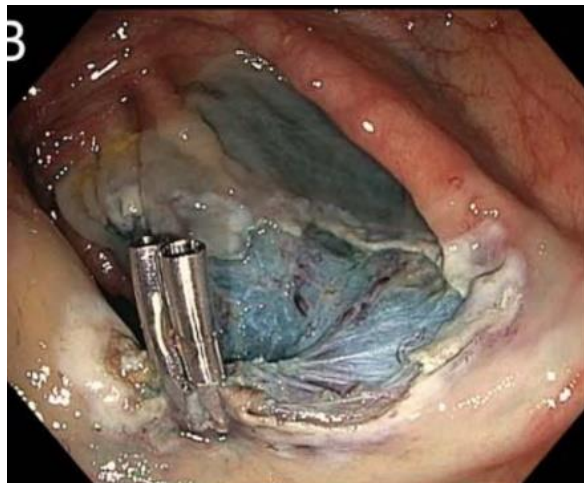
Chảy máu trong và sau thủ thuật có tỷ lệ 1,2% [121]. Seo [144] ghi nhận tỷ lệ chảy máu trong thủ thuật và trong 48 giờ sau kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc là 12,5% và 2,9%.

Các trường hợp chảy máu trong lúc thực hiện thủ thuật đều được xử trí cầm máu tại chỗ bằng chích cầm máu với Adrenaline pha loãng, đốt cầm máu bằng Argon, hay kẹp clip cầm máu; một số trường hợp chảy máu xảy ra sau thủ thuật 12 – 24 giờ cũng sẽ được xử trí cầm máu bằng nội soi mà hiếm khi phải can thiệp phẫu thuật.

Thủng đại tràng là biến chứng nghiêm trọng của cắt niêm mạc qua nội soi, thường xảy ra với các thương tổn có kích thước lớn, có lõm ở trung tâm [18], [97], [127]. Bệnh nhân thường có biểu hiện của đau, chướng bụng nhiều; có hình ảnh hơi tự do trong ổ bụng. Nhiều trường hợp thủng đại tràng được xử trí thành công bằng thủ thuật kẹp clip vá lỗ thủng, một số trường hợp phải thực hiện phẫu thuật để khâu lỗ thủng. Tỷ lệ biến chứng thủng đại tràng thường thấp, khoảng 0,09 – 1,9% [27], [121].



Hình 1.24. Hình ảnh nội soi lỗ thủng đại tràng lộ mô mỡ cạnh thành đại tràng (đầu mũi tên đỏ) “*Nguồn: Burgess N. G., 2017*” [29].



Hình 1.25. Hình ảnh nội soi kẹp clip vá lỗ thủng qua nội soi “*Nguồn: Burgess N. G., 2017*” [29].

1.5.6. Quá trình lành sẹo

Sự lành vết thương nói chung hay sự lành sẹo niêm mạc nói riêng được bắt đầu ngay sau khi hình thành vết cắt niêm mạc đại trực tràng. Theo y văn, quá trình lành vết thương gồm nhiều giai đoạn chồng chéo nhau dẫn đến sự phục hồi sự nguyên vẹn của mô. Quá trình lành vết thương thường trải qua các giai đoạn:

- Giai đoạn tạo cục máu đông

- Giai đoạn viêm
- Giai đoạn tạo mô sợi
- Giai đoạn biểu bì hóa
- Giai đoạn tổ chức lại

Quá trình lành niêm mạc thường kéo dài từ 4 – 8 tuần [101]. Đối với vết thương tạo nên sau cắt niêm mạc qua nội soi là vết thương hở niêm mạc; do đó quá trình lành sẹo có thể có sự co rút niêm mạc. Một số nghiên cứu về chỉ số lành sẹo niêm mạc dựa vào hình ảnh nội soi để đánh giá và tiên lượng trong điều trị các bệnh lý đại tràng như Crohn. Dựa vào cơ sở trên, nhiều tác giả đã đề nghị thời điểm nội soi đánh giá, theo dõi tái phát sau cắt niêm mạc đại tràng bắt đầu vào khoảng sau 6 tháng [122], [144].

1.5.7. Tái phát

Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm trong điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng ngày nay đã trở thành một trong những phương pháp hiệu quả, an toàn; là lựa chọn điều trị đầu tiên đối với thương tổn tân sinh và ung thư sớm đại trực tràng. Bên cạnh những ưu điểm, phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi cũng có những nhược điểm về biến chứng thủng, chảy máu do thủ thuật; và đặc biệt là vấn đề tái phát sau cắt niêm mạc.

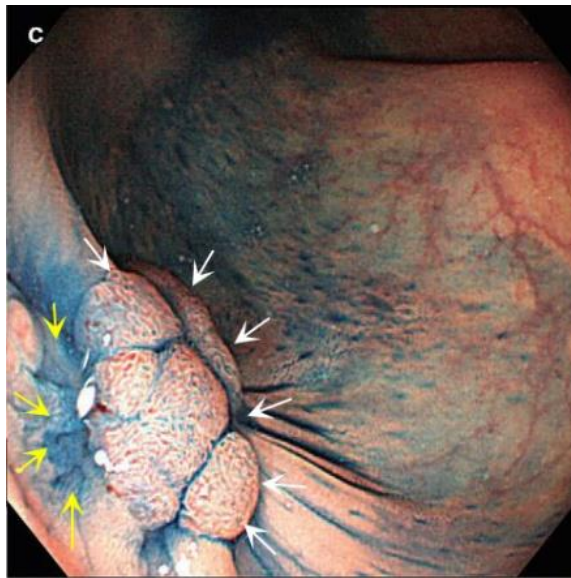
Tỷ lệ tái phát sau cắt niêm mạc điều trị thương tổn u tuyến và ung thư sớm thay đổi từ 2,6 – 5,9% [61], [122], [144]. Các tác giả nhấn mạnh xâm lấn đến tầng sâu của lớp dưới niêm mạc là yếu tố nguy cơ cao của tái phát tại chỗ [45], [143]. Nhiều nghiên cứu, hướng dẫn điều trị cũng như đồng thuận đã đề xuất thời gian nội soi kiểm tra sau cắt niêm mạc qua nội soi vào khoảng 3 – 6 tháng đối với thương tổn có loạn sản cao hay ung thư sớm [56], [88], [174].

Nghiên cứu của Bergmann [22] tiến hành nội soi đại tràng kiểm tra sau 3 tháng đối với các ung thư biểu mô tại lớp niêm mạc; sau đó tiếp tục nội soi kiểm tra sau 6, 12, 24 và 30 tháng đối với tất cả thương tổn. Kết quả cho thấy

không có tái phát sau các trường hợp cắt trọn và có 6,7% (2/30 trường hợp) tái phát sau cắt mảnh niêm mạc của u tuyến.

Nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm của Nhật Bản [122] ghi nhận tái phát sau cắt niêm mạc thường được phát hiện sau 6 – 13 tháng với thời gian phát hiện trung bình là 6,8 tháng. Yếu tố nguy cơ tái phát được xác định là kích thước thương tổn $\geq 40\text{mm}$ hoặc số mảnh niêm mạc từ 3 trở lên.

Về điều trị thương tổn tái phát: đa số các nghiên cứu đều có tỷ lệ thành công cao với kỹ thuật cắt niêm mạc cho thương tổn tái phát [45], [144]. Điều trị thương tổn tái phát bằng plasma argon cũng là lựa chọn trong một số nghiên cứu [88], [144]. Ngoài ra, phẫu thuật cắt đoạn đại tràng được chỉ định cho các thương tổn không đáp ứng yêu cầu kỹ thuật cắt niêm mạc; đặc biệt là thương tổn ung thư biểu mô tái phát.



Hình 1.26. Hình ảnh nội soi u tái phát (đầu mũi tên trắng) bên cạnh sẹo cắt niêm mạc (đầu mũi tên vàng) “*Nguồn: Hotta K., 2010*” [61].

1.5.8. Kết quả

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tính hiệu quả, ưu điểm của kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi điều trị thương tổn tân sinh và ung thư sớm ở đại trực

tràng với tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp [34], [71], [108], [131], [152]. Tỷ lệ thành công của phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi là 87 - 97% [22], [178].

Nghiên cứu đầu tiên của Yokota [178] trên 337 trường hợp u tuyến và ung thư sớm đại trực tràng cho kết quả đa số các thương tổn có kích thước $\leq 20\text{mm}$ được cắt trọn 1 lần; trong khi các thương tổn có kích thước lớn hơn phải thực hiện cắt mảnh. Tỷ lệ biến chứng thủng và chảy máu đều là 0,7%.

Nghiên cứu của Aberi [18] thực hiện cắt niêm mạc 161 trường hợp thương tổn tân sinh có kích thước lớn ($\geq 20\text{mm}$) với tỷ lệ thành công của kỹ thuật là 95,4%. Philippe [127] thực hiện kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc trên 34 thương tổn có kích thước khổng lồ với tỷ lệ biến chứng chung là 12%.

Kỹ thuật cắt niêm mạc “trong môi trường nước” được Binmoeller [26] báo cáo thành công 62 trường hợp đầu tiên của thương tổn u tuyến và ung thư sớm đại trực tràng mà không có biến chứng thủng đại tràng. Kỹ thuật này dựa trên nguyên tắc: trong điều kiện đại tràng không quá căng do bơm hơi, khi lấp đầy lòng đại tràng bằng nước có thể nhìn thấy được khoảng cách rõ giữa lớp niêm mạc và lớp cơ; từ đây có thể thực hiện cắt niêm mạc mà không cần phải tiêm phòng dưới niêm. Cắt niêm mạc qua nội soi trong môi trường nước cũng mang lại hiệu quả tương tự như kỹ thuật cắt niêm mạc tiêu chuẩn [82], [98], [163] và cũng được chỉ định cho cả các thương tổn tái phát [30], [83].

Với sự phát triển của phương tiện kỹ thuật mới là dao IT, cắt dưới niêm mạc qua nội soi ngày càng được áp dụng phổ biến trong điều trị các thương tổn không cuống ở đại trực tràng. Nhiều nghiên cứu so sánh giữa 2 kỹ thuật cắt niêm mạc và cắt dưới niêm mạc qua nội soi cho thấy ưu điểm của kỹ thuật cắt dưới niêm mạc đối với các thương tổn có kích thước lớn đặc biệt là ung thư sớm ở đại trực tràng. Tuy nhiên, xét về yếu tố thành công của kỹ thuật thì kỹ thuật cắt dưới niêm mạc có tỷ lệ biến chứng thủng đại tràng cao hơn [36].

Một phân tích tổng hợp gần đây của Arezzo và cộng sự [19] đã so sánh kỹ thuật cắt dưới niêm mạc với kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi trong điều trị các thương tổn đại trực tràng có kích thước lớn hơn 20 mm. Arezzo kết luận kỹ thuật cắt dưới niêm mạc có tỷ lệ cao hơn về yếu tố cắt trọn thương tổn (89,9 so với 34,9%) và loại bỏ hoàn toàn về mặt mô học (79,6 so với 36,2%) cũng như tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp hơn (0,7 so với 12,7%) so với kỹ thuật cắt niêm mạc. Ngược lại, cắt dưới niêm mạc qua nội soi có liên quan đến tỷ lệ thủng cao hơn (4,9 so với 0,9%) so với kỹ thuật cắt niêm mạc; trong khi tỷ lệ chảy máu không khác nhau giữa hai kỹ thuật này. Kết luận tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Fujiya và cộng sự [47].

1.6. Tình hình nghiên cứu

Cho đến hiện nay, cắt niêm mạc qua nội soi vẫn là phương pháp được áp dụng phổ biến cho các thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng do tính phổ biến và khả thi về yêu cầu kỹ thuật cũng như trang bị [25], [35], [41], [47], [116], [144], [167].

Ở nước ta, kỹ thuật cắt niêm mạc đại trực tràng qua nội soi đã bắt đầu thực hiện tại một số cơ sở y tế lớn, báo cáo trong các Hội nghị khoa học chuyên đề. Nghiên cứu cắt niêm mạc trên 11 trường hợp cắt niêm mạc qua nội soi [10] điều trị polyp không cuống đại trực tràng được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cho kết quả loại bỏ được hoàn toàn thương tổn, không có biến chứng chảy máu hay thủng đại tràng. Ngoài ra còn có một số báo cáo loạt ca; đặc biệt chưa có đánh giá theo dõi dọc và tỷ lệ tái phát.

Tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh; trước khi áp dụng kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm, các thương tổn tân sinh niêm mạc của đại trực tràng được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt đoạn đại tràng mang thương tổn. Với phương pháp phẫu thuật, người bệnh phải đối diện với

các tai biến, biến chứng liên quan đến phẫu thuật; các nguy cơ này là đáng kể với các bệnh nhân lớn tuổi có các bệnh mạn tính đi kèm.

Với ưu thế của một cơ sở điều trị lớn có đầy đủ chuyên khoa, qua các hội thảo chuyên đề có chuyển giao kỹ thuật từ chuyên gia Nhật Bản, Khoa nội soi tiêu hóa Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh bắt đầu ứng dụng kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm cho các thương tổn tân sinh đại trực tràng. Mặc dù phương tiện nội soi đại tràng ngày càng phổ biến; tuy nhiên tỷ lệ phát hiện các thương tổn tân sinh không cuống chưa nhiều. Chúng tôi có tỷ lệ thương tổn tân sinh chiếm khoảng 9,5% các trường hợp nội soi; trong đó có 4,4% là thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống. Chúng tôi đã thực hiện và báo cáo kết quả cắt niêm mạc qua nội soi điều trị 11 trường hợp thương tổn tân sinh đại trực tràng [10] với tỷ lệ thành công của phương pháp là 100%. Chúng tôi tiếp tục ứng dụng kỹ thuật cắt niêm mạc nhằm mục đích hình thành nên chỉ định điều trị cho các thương tổn tân sinh ở đại trực tràng, thay thế cho phương pháp phẫu thuật trước đây. Đây chính là động lực cho nghiên cứu này.

Chương 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1 Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

- **Dân số chọn mẫu:** những trường hợp được chẩn đoán thương tổn niêm mạc không có cuống, được thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm điều trị thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- **Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 01 năm 2012 đến tháng 12 năm 2016.

2.1.2 Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp lâm sàng, không có nhóm chứng.

2.1.3 Cỡ mẫu:

Với thiết kế tiến cứu, can thiệp lâm sàng, không có nhóm chứng, chúng tôi lấy toàn bộ mẫu trong thời gian nghiên cứu.

2.1.4 Tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ

2.1.4.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh

Đối tượng được chọn vào nghiên cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán thương tổn niêm mạc đại trực tràng qua nội soi tại Khoa nội soi tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 01 năm 2012 đến tháng 12 năm 2016, với các đặc điểm:

- Tuổi ≥ 18 .
- Thương tổn niêm mạc không có cuống ở đại trực tràng.
- Có chỉ định điều trị bằng phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm.

- Bệnh nhân không đồng ý điều trị bằng kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm.

2.4.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

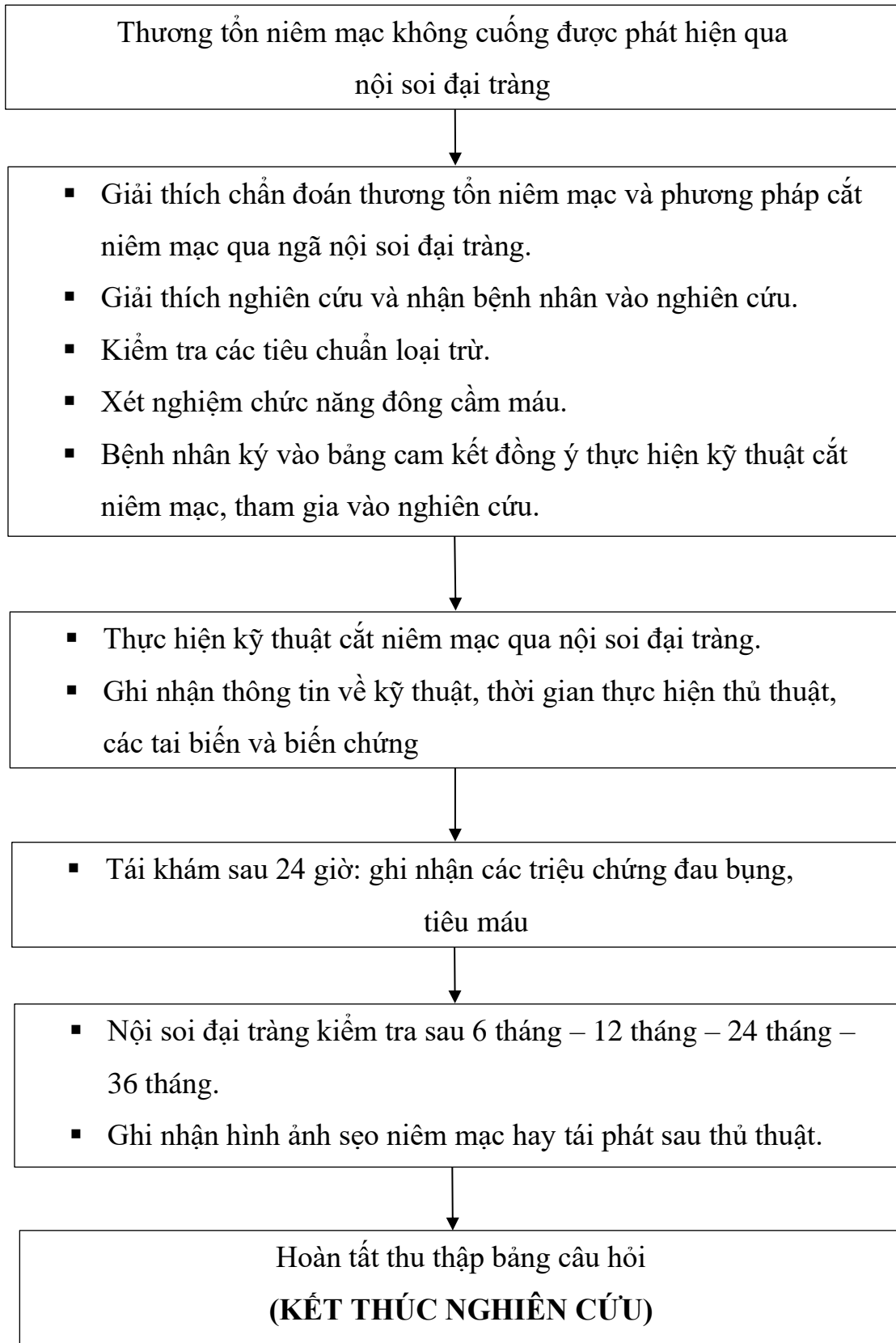
- Thương tổn niêm mạc có cuống của đại trực tràng, thương tổn chồi sùi ở đại trực tràng.
- Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng.
- Bệnh nhân có bệnh mạn tính điều trị chưa ổn định (tiểu đường, tăng huyết áp, suy tim, di chứng tai biến mạch máu não, xơ gan có rối loạn đông máu).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Chỉ định, chống chỉ định của phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi

- **Chỉ định**
 - Thương tổn niêm mạc đại trực tràng tếp 0-Is, tếp 0-II và tếp 0-III theo phân loại Paris.
 - Kích thước thương tổn từ 10mm trở lên. Qua tham khảo các nghiên cứu khác, theo kết luận của hội nội soi tiêu hóa Châu Âu [41] và thực tế các thương tổn có kích thước nhỏ hơn được loại bỏ qua nội soi theo phương pháp kinh điển; chúng tôi chọn các thương tổn niêm mạc đại trực tràng có kích thước từ 10mm trở lên để thực hiện nghiên cứu này.
 - Thương tổn nâng lên hoàn toàn sau tiêm phòng dưới niêm.
- **Chống chỉ định**
 - Thương tổn tân sinh dạng chồi sùi, dạng loét sâu ở niêm mạc.
 - Thương tổn không nâng lên sau tiêm phòng dưới niêm.
 - Bệnh nhân có rối loạn chức năng đông máu.

2.2.2 Sơ đồ tóm tắt nghiên cứu



2.2.3 Quy trình thực hiện

2.2.3.1 Chuẩn bị bệnh nhân:

❖ Chuẩn bị đại tràng

Chuẩn bị đại tràng bằng đường uống

Đại tràng được làm sạch bằng đường uống với thuốc polyethylene glycol 4000 hoặc Fleet phospho-soda:

- **Polyethylene glycol:** nghiên cứu này sử dụng gói bột Fortrans[®]. Mỗi gói được hòa tan vào một lít nước thông thường, uống trong 1 giờ. Cần dùng 3 gói pha nước uống trong 3 giờ để gây tiêu lỏng và sạch lòng đại tràng.
- **Fleet phospho-soda:** bệnh nhân được chỉ định đường uống với 45 ml Fleet phospho-soda pha trong 240ml nước lọc.

Để tăng độ sạch lòng đại tràng nhằm tránh bỏ sót thương tổn, làm sạch các bọt khí nhìn thấy trong quá trình nội soi; bệnh nhân được chỉ định sử dụng simethicone pha kèm với dung dịch polypethylene glycol khi làm sạch đại tràng bằng đường uống.

Tùy vào thời điểm thực hiện nội soi cắt niêm mạc mà bệnh nhân được hướng dẫn uống thuốc xổ vào buổi tối trước thủ thuật vào buổi sáng hôm sau hay buổi sáng trước thủ thuật vào buổi chiều.

Chuẩn bị đại tràng bằng thực tháo

Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch, bệnh thận, rối loạn điện giải hay không thể làm sạch đại tràng bằng đường uống sẽ được chỉ định thực tháo đại tràng cho đến khi sạch phân lòng đại tràng.

❖ Xét nghiệm chức năng đông máu

Các xét nghiệm đánh giá chức năng đông cầm máu: công thức máu, TQ, TCK. Bệnh nhân có tiền sử dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu sẽ được ngưng thuốc 7 ngày trước thủ thuật và được xét nghiệm bổ sung chỉ số INR. Bệnh

nhân có kết quả trị số bình thường của INR (0,8 – 1,2) và số lượng tiểu cầu $\geq 100.000/\mu\text{l}$ được quyết định thực hiện thủ thuật sau khi có ý kiến từ chuyên khoa.

❖ Phương pháp vô cảm

Bệnh nhân được tư vấn để lựa chọn phương pháp vô cảm khi thực hiện nội soi cắt niêm mạc. Những trường hợp nội soi đại tràng gây mê sẽ hoàn thành việc chuẩn bị đại tràng bằng đường uống trước thủ thuật ít nhất 4 giờ, được khám tiền mê trước thủ thuật bởi Bác sĩ gây mê. Phương pháp vô cảm là gây mê toàn thân bằng đường tĩnh mạch

2.2.3.2 Phương tiện kỹ thuật:

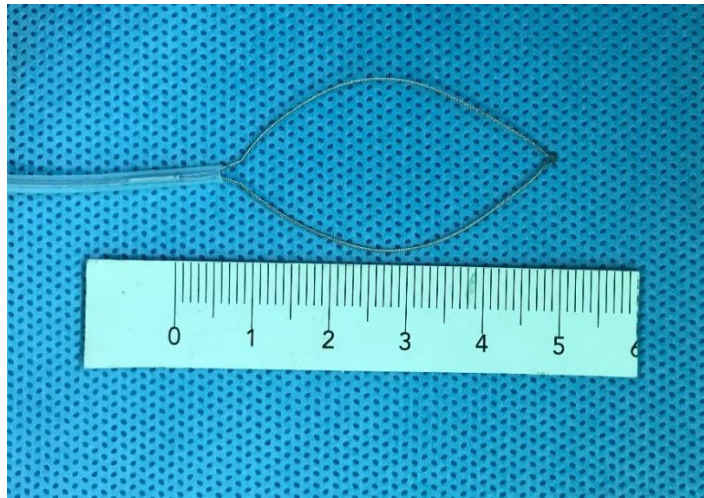
- Máy nội soi tiêu chuẩn của Olympus[®] với ánh sáng trắng.
- Bộ dụng cụ cắt niêm mạc gồm có:
 - Thòng lọng hình Oval dùng trong cắt polyp kính hiển qua nội soi.
 - Kim chích dành riêng cho nội soi đại tràng.
 - Mũ chụp nhựa trong suốt gắn ở đầu ống soi.
 - Máy đốt điện đơn cực SD-300 của Olympus[®].
 - Dung dịch chích dưới niêm mạc: xanh methylen dạng có thể chích tĩnh mạch được pha với nước cất.
 - Dung dịch Formol 10% giúp cố định bệnh phẩm mảnh niêm mạc.



Hình 2.1. Mũ chụp dùng để gắn vào đầu ống soi.

“Nguồn: Khoa nội soi tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược

Thành phố Hồ Chí Minh”

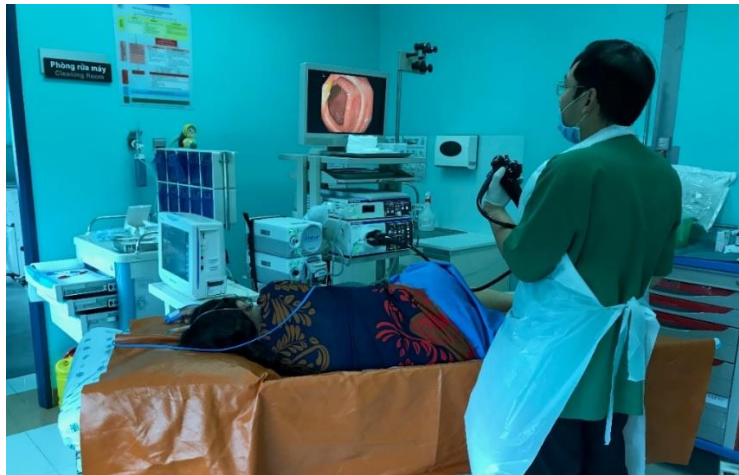


Hình 2.2. Thòng lọng oval dùng để thực hiện cắt niêm mạc.

*“Nguồn: Khoa nội soi tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược
Thành phố Hồ Chí Minh”*

2.2.3.3 Các bước tiến hành:

Bệnh nhân cắt niêm mạc qua nội soi đại tràng được thực hiện tại Khoa Nội soi tiêu hóa.



Hình 2.3. Tư thế bệnh nhân và phẫu thuật viên.

*“Nguồn: Khoa nội soi tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược
Thành phố Hồ Chí Minh”*

Kỹ thuật cắt niêm mạc sử dụng máy nội soi đại tràng tiêu chuẩn của Olympus[®] với ánh sáng trắng để chẩn đoán, nhuộm màu thương tổn bằng Indigo carmine để nhận biết rõ hình ảnh nội soi và bờ thương tổn [62]:

- Xác định chiều cao thương tổn: dựa vào chiều cao của đầu kèm sinh thiết ở tư thế đóng, khoảng 2,5mm, để phân loại thương tổn. Nếu chiều cao thương tổn cao hơn chiều cao đầu kèm được phân loại là tít 0-I, và ngược lại nếu thấp hơn được xếp vào tít 0-II.

- Xác định đường kính thương tổn: được xác định dựa theo chiều rộng được mở tối đa của kèm sinh thiết (4mm).

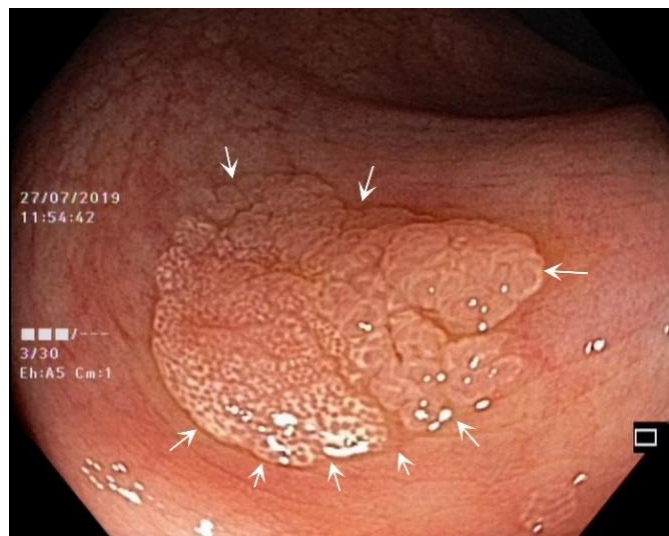
- Thương tổn được đánh dấu chu vi diện cắt bằng đầu thông lọng. Khoảng cách từ bờ thương tổn đến vị trí đánh dấu theo chu vi đạt 2mm để đảm bảo không còn mô u ở mép thương tổn.

Đối với kỹ thuật tiêm phòng dưới niêm mạc, dung dịch được sử dụng gồm nước cất pha với 0,5ml xanh methylene. Hình dạng thương tổn nâng lên sau tiêm phòng dưới niêm có vai trò quan trọng quyết định sự thành công của phương pháp. Lý tưởng nhất là hình bán cầu với vị trí thương tổn ở vị trí 6 giờ trên hình ảnh nội soi sẽ giúp thao tác được dễ dàng. Đầu tiên, dùng kim tiêm phòng dưới niêm vào vị trí bờ xa của thương tổn nâng thương tổn từ xa đến gần. Lưu ý độ sâu của đầu kim chích vừa đến lớp dưới niêm; có thể thực hiện động tác chích kim ngay sau khi bơm dung dịch tiêm để tránh đưa kim đi sâu đến lớp cơ. Vị trí tiêm phòng tiếp theo là cạnh bờ phải, bờ trái và bờ gần của thương tổn. Thương tổn được xác định là nâng lên hoàn toàn khi toàn bộ thương tổn được nâng lên với độ cao tương ứng với phần nâng lên của niêm mạc bình thường xung quanh.

Khi toàn bộ thương tổn được nâng lên sau tiêm phòng dưới niêm, thông lọng Oval được đưa tiếp cận thương tổn qua kênh thao tác của máy soi, vỏ bao

thông lọng hơi nhô ra ngoài khỏi máy soi với khẩu kính thông lọng được mở tối đa, điều chỉnh máy soi theo “hướng xuống” để áp thông lọng vào phần niêm mạc được đánh dấu; sau đó hút nhẹ hơi trong lòng ống tiêu hóa, siết thông lọng và thực hiện cắt niêm mạc với nguồn điện 40w. Đánh giá khả năng phần mô nằm trong thông lọng có lớp cơ thành đại tràng hay không để tránh nguy cơ thủng đại tràng; bằng cách nới nhẹ độ siết của thông lọng và kéo nhẹ bao ngoài thông lọng đánh giá độ di động tương đối của thương tổn.

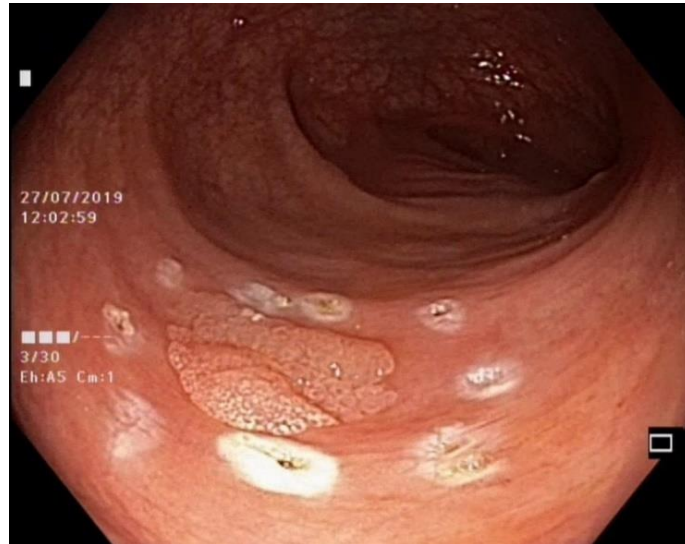
Với các thương tổn ở vị trí khó như ở sau nếp niêm mạc, đại tràng góc lách, đại tràng góc gan; dùng mũ chụp gắn ở đầu ống soi, chèn lên nếp niêm mạc ngay trước thương tổn, tạo khoảng lùi giúp đánh giá thương tổn được toàn diện hơn, quá trình tiêm phòng dưới niêm và đặt thông lọng sẽ dễ dàng hơn.



Hình 2.4. Hình ảnh nội soi thương tổn tít 0-IIa (đầu mũ tên) ở đại tràng chậu hông.

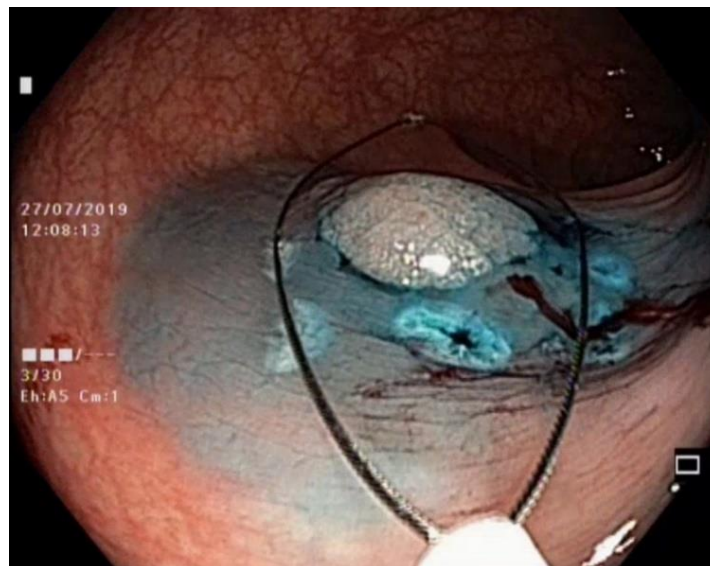
“Nguồn: BN Đào Công N., Số hồ sơ: A09-0122290”.

Đánh dấu chu vi diện cắt được thực hiện đầu tiên; sử dụng đầu kim loại của thông lọng thực hiện đánh dấu cách bờ thương tổn 2mm. Việc đánh dấu giúp định hướng phần niêm mạc cần loại bỏ, tránh để sót thương tổn



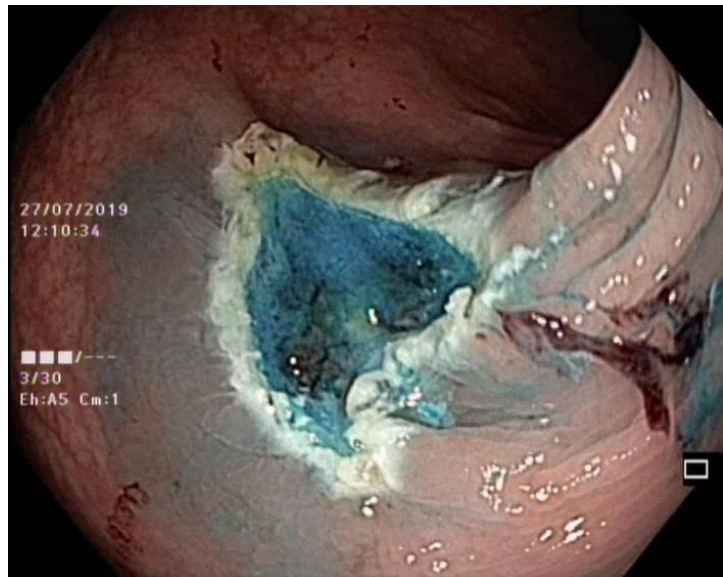
Hình 2.5. Hình ảnh nội soi đánh dấu chu vi diện cắt niêm mạc.

“Nguồn: BN Đào Công N., Số hồ sơ: A09-0122290”.



Hình 2.6. Hình ảnh nội soi áp thông lọng sau tiêm phồng dưới niêm mạc,

“Nguồn: BN Đào Công N., Số hồ sơ: A09-0122290”.



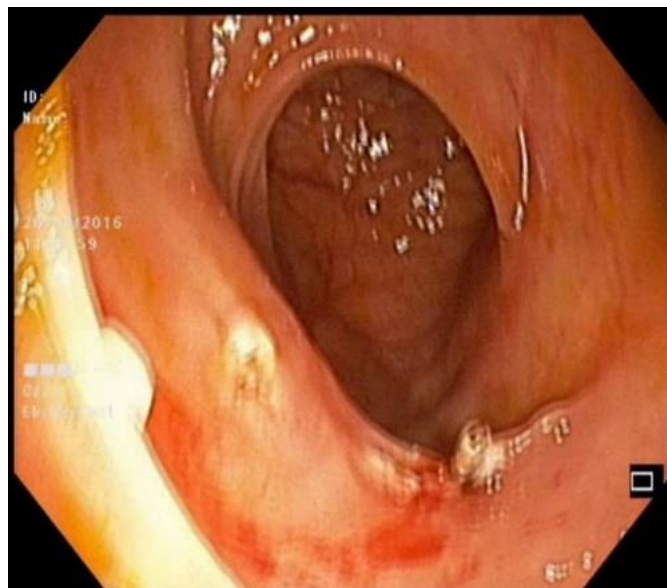
Hình 2.7. Hình ảnh nội soi vết cắt sau kỹ thuật cắt niêm mạc.

“Nguồn: BN Đào Công N., Số hồ sơ: A09-0122290”.

Sau khi cắt niêm mạc, đánh giá kỹ phần mép vết cắt; kiểm tra có hay không hình ảnh u tuyến còn sót lại. Các trường hợp chảy máu từ vết cắt được xử trí bằng chích cầm máu với nước muối sinh lý pha với Adrenaline 1/10.000 hay kẹp clip cầm máu. Đa số các trường hợp chảy máu được kiểm soát tốt với hai kỹ thuật này. Bên cạnh đó, phần đáy vết cắt cũng được đánh giá kỹ. Độ sâu vết cắt vừa đủ khi đáy vết cắt có hình ảnh mô liên kết tẩm nhuộm nước hay màu xanh đều khắp diện cắt. Biến chứng thủng đại tràng xảy ra khi đáy vết cắt có chỗ khác màu như màu trắng hay hồng. Các trường hợp còn lại mô u sau lần cắt đầu tiên sẽ được tiêm phòng thêm và thực hiện cắt mảnh thương tổn lần 2, lần 3; cho đến khi sạch mô u tuyến.

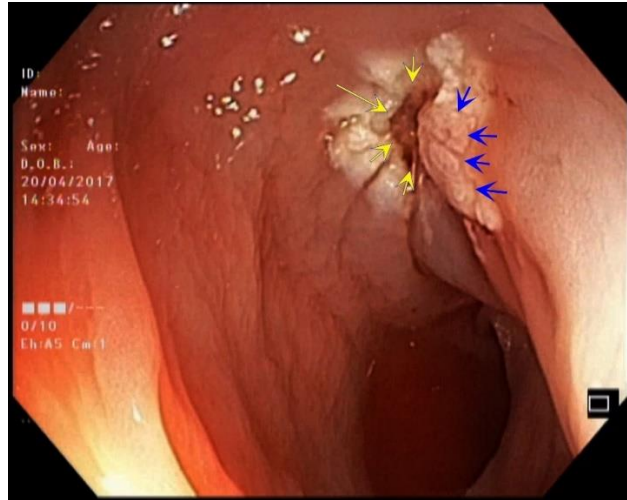


Hình 2.8. Hình ảnh nội soi chảy máu ngay sau kỹ thuật cắt niêm mạc
“Nguồn: BN Trương Ngọc S., Số hồ sơ: N16-0269987”.



Hình 2.9. Hình ảnh kẹp clip cầm máu vị trí chảy máu vết cắt niêm mạc
qua nội soi

“Nguồn: BN Trương Ngọc S., Số hồ sơ: N16-0269987”.



Hình 2.10. Hình ảnh nội soi phân mô u còn lại (đầu mũi tên xanh) cạnh vết cắt (đầu mũi tên vàng) sau lần cắt đầu tiên
 “Nguồn: Lê Văn L., Số hồ sơ: N15-0352680”.

2.2.3.4 Quy trình chẩn đoán mô bệnh học

Cố định bệnh phẩm

Cố định mảnh niêm mạc đã cắt trên mặt phẳng cứng và ngâm vào lọ có dung dịch Formol 10% (Hình 2.11 và Hình 2.12), sau đó gửi đến Bộ môn Giải phẫu bệnh của Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.



Hình 2.11. Bệnh phẩm mảnh niêm mạc được cố định trên mặt phẳng
 “Nguồn: Nguyễn Hoài H., Số hồ sơ: N16-019347”.



Hình 2.12. Bệnh phẩm được cố định trong lọ có chứa Formol 10%

“*Nguồn: Nguyễn Hoài H., Số hồ sơ: N16-019347*”.

Thông tin phiếu xét nghiệm mô bệnh học

- Thông tin về người bệnh: họ tên, tuổi, giới, địa chỉ, điện thoại.
- Ngày giờ lấy bệnh phẩm, ngày giờ chuyển đến khoa giải phẫu bệnh, dung dịch cố định.
- Mô tả đại thể, vị trí, hình dạng theo phân loại Paris, kích thước, số lượng thương tổn.
- Yêu cầu xét nghiệm mô bệnh học, tên bác sĩ yêu cầu xét nghiệm.

Phẫu tích bệnh phẩm:

- Cố định toàn bộ bệnh phẩm trong vài giờ.
- Cắt đôi qua cuống hoặc theo đường kính thương tổn.

Nhuộm Hematoxylin- Eosin

- Vùi, đúc khối parafin.
- Cắt và dán mảnh cắt.
- Nhuộm nhân bằng Hematoxylin Harris: 3-5 phút
- Nhuộm Eosin 1%: 1 -2 phút.

Đọc kết quả mô bệnh học

- Hình dạng, kích thước thương tổn.

- Hình dạng nhân, tỷ lệ nhân/bào tương
- Cấu trúc, phân bố các ống tuyến, phân nhánh
- Độ loạn sản tế bào
- Kết luận: dạng u tuyến, độ biệt hóa, có hay không cấu trúc tuyến ở rìa thương tổn

Mẫu mô được đánh giá thương tổn mô bệnh học, đánh giá diện cắt của mảnh niêm mạc có còn cấu trúc tân sinh không (Hình 2.13).



Bệnh Viện Đại Học Y Dược TP HCM
215 Hồng Bàng, Quận 5, TP HCM
ĐT: 8534126; Fax: 9504126
Email: bvdh@bvdahoc.com.vn
Website: www.bvdahoc.com.vn

Số hồ sơ: N19-0159943
Số Biên Nhận: D<190608-0104
Số Tiêu Bản: B19-15618

XÉT NGHIỆM MÔ BỆNH HỌC

Họ tên: ĐỒNG VĂN B

Năm sinh: 1951 (68 Tuổi)

Giới tính: Nam

Địa chỉ: ẤP GIA TÂN, Xã Gia Lộc, H. Trảng Bàng, Tây Ninh

Nghề nghiệp:

Đơn vị: NỘI SOI

PTV: Nguyễn Tạ Quyết

PP mô: SINH THIẾT

Chẩn đoán: POLYP ĐẠI TRĂNG

Ngày nhận mẫu: 10/06/2019, 08:07

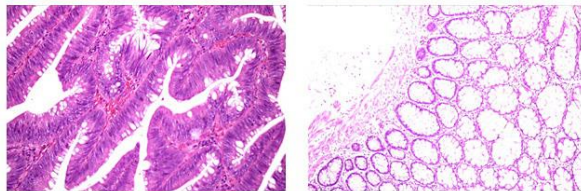
Ngày lấy mẫu: 08/06/2019

KẾT QUẢ

Đại thể: Lọ 3: 2 Mẫu mô d#1,5cm và 2 cm xé qua chân polyp 1/ Mô nhỏ 2(1)h 2/ Mô lớn 2(1)h

Vi thể: 1,2/ Gồm các ống tuyến tăng sản xếp dày đặc, ngăn cách bởi mô đệm sợi thưa. Tế bào thượng mô tuyến ít biệt hóa, không điển hình, xen lẫn với tế bào biệt hóa dạng tế bào đài. Các tế bào này xếp dạng giả tầng hoặc tạo thành hình "hàng rào", nhân tăng sắc, tỷ lệ nhân/ bào tương tăng. Các tuyến có loạn sản độ thấp.

Kết luận: U TUYẾN ỐNG (TUBULAR ADENOMA) CÓ LOẠN SẢN ĐỘ THẤP - CHẨN POLYP KHÔNG CÓ TẾ BÀO LOẠN SẢN



Ngày 13 Tháng 06 Năm 2019

Hình 2.13. Kết quả mô bệnh học sau cắt niêm mạc (nhuộm Hematoxylin- Eosin x 100 và x 200).

“*Nguồn: Đồng Văn B., Số hồ sơ: N19-0159943*”

Trong ngày cắt niêm mạc, bệnh nhân có thể về sau 60 phút theo dõi và ăn uống nhẹ, sử dụng thuốc giảm co thắt cơ trơn. Khi về, bệnh nhân được hướng dẫn tự theo dõi triệu chứng đi tiêu ra máu, đau bụng, sốt. Bệnh nhân được liên hệ trực tiếp từ bác sĩ nội soi qua số điện thoại đã cung cấp, mời quay lại khám trực tiếp sau 24 giờ.

Nội soi đại tràng kiểm tra: bệnh nhân được hẹn nội soi đại tràng đánh giá sự lành vết cắt niêm mạc và thương tổn tái phát sau lần đầu tiên vào khoảng

6 tháng, sau đó vào 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng.

2.2.4 Xử trí các tai biến, biến chứng của kỹ thuật

Các trường hợp xảy ra tai biến chảy máu vết cắt sẽ được can thiệp bằng nội soi kẹp clip hay chích cầm máu bằng nước muối sinh lý pha với Adrenaline 1/10.000. Trong trường hợp không thể cầm máu qua nội soi bệnh nhân sẽ được can thiệp phẫu thuật để khâu cầm máu chỗ chảy máu. Phương pháp này cũng áp dụng tương tự cho các trường hợp chảy máu sau ra sau thủ thuật.

Biến chứng thủng đại tràng; sau khi được chẩn đoán xác định sẽ thực hiện phẫu thuật nội soi để khâu chỗ thủng đại tràng.

2.2.5 Biến số nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị	Cách thu thập
Tuổi	Liên tục	Tính bằng năm	Qua bảng câu hỏi, tính bằng hiệu số năm nghiên cứu-năm sinh dương lịch
Giới	Nhị giá	1. Nam 2. Nữ	Qua phỏng vấn bệnh nhân
Lý do nội soi	Danh định	1. Tiêu ra máu 2. Rối loạn đi tiêu 3. Đau bụng. 4. Tiền sử gia đình 5. Tầm soát ung thư 6. Nội soi kiểm tra	Qua phỏng vấn bệnh nhân
Phân loại thương tổn	Danh định	1. Týp 0-Ip 2. Týp 0-Is 3. Týp 0-IIa 4. Týp 0-IIb 5. Týp 0-IIc 6. Týp 0-IIa+IIc 7. Týp 0-IIc+IIa	Hình ảnh thương tổn niêm mạc được đánh giá qua nội soi; áp dụng bảng phân loại Paris.

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị	Cách thu thập
Vị trí thương tổn	Danh định	1. Manh tràng 2. ĐT lên 3. ĐT góc gan 4. ĐT ngang 5. ĐT góc lách 6. ĐT xuống 7. ĐT chậu hông 8. Trực tràng	Qua xác định vị trí trong nội soi
Số lượng thương tổn	Liên tục	Số đếm	Đếm số lượng thương tổn trong nội soi
Kích thước thương tổn	Thứ hạng	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 – 19mm: kích thước trung bình. ▪ 20 – 29mm: kích thước lớn. ▪ ≥ 30mm: kích thước khổng lồ. 	Kích thước mảnh niêm mạc đo được khi cố định trên mặt phẳng
Dấu hiệu nâng lên	Danh định	1. Nâng lên 2. Không nâng lên	Dựa vào quan sát độ nâng lên của thương tổn sau tiêm phòng [81]
Phương pháp thực hiện	Danh định	1. Cắt trọn 2. Cắt mảnh niêm mạc	Dựa theo số lần cắt cần thực hiện để loại bỏ hoàn toàn thương tổn
Thời gian	Liên tục	Đơn vị tính bằng phút	Ghi nhận thời gian thực hiện thủ thuật cho đến khi hoàn tất đánh giá vết cắt.
Tai biến	Danh định	1. Không tai biến 2. Chảy máu 3. Thủng đại tràng	Ghi nhận các dấu hiệu xảy ra trong thủ thuật
Biến chứng	Danh định	1. Không biến chứng 2. Chảy máu 3. Thủng đại tràng	Ghi nhận các dấu hiệu xảy ra sau thủ thuật

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị	Cách thu thập
Mô bệnh học	Danh định	1. Polyp tăng sản 2. U tuyến ống, loạn sản thấp 3. U tuyến ống, loạn sản cao 4. U tuyến ống-nhánh, loạn sản thấp 5. U tuyến ống-nhánh, loạn sản cao 6. U tuyến nhánh, loạn sản thấp 7. U tuyến nhánh, loạn sản cao 8. U carcinoid 9. U tuyến răng cưa	Dựa theo kết quả từ Bộ môn mô bệnh học, theo phân loại của tổ chức y tế thế giới [53]
Nội soi kiểm tra	Danh định	1. Không nội soi 2. Sẹo niêm mạc 3. U tái phát	Dựa theo bảng câu hỏi, đánh giá trong nội soi kiểm tra

Các biến số nghiên cứu được định nghĩa như sau:

- **Kích thước thương tổn:** qua tham khảo nghiên cứu của Bergmann[22], Lim[94], Nishizawa[116] và tài liệu hướng dẫn thực hành điều trị thương tổn tân sinh đại trực tràng của Hội nội soi tiêu hóa Châu Âu [41]; nghiên cứu của chúng tôi thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc cho các thương tổn tân sinh có đường kính lớn hơn hoặc bằng 10mm với ba nhóm kích thước như sau:

- 10 – 19mm: kích thước trung bình.
- 20 – 29mm: kích thước lớn.
- ≥ 30 mm : kích thước khổng lồ.

- **Phân loại thương tổn:** áp dụng bảng phân loại thương tổn đại trực tràng theo phân loại Paris [92]; theo đó các thương tổn tân sinh đại trực tràng được phân loại như sau:

- Típ 0-Ip: thương tổn có cuống.
- Típ 0-Is: thương tổn tân sinh.
- Típ 0-IIa: thương tổn phẳng, nhô lên khỏi niêm mạc; phân biệt với típ 0-Is bằng so sánh chiều cao với đường kính hay so sánh chiều cao với bề dày của đầu kèm sinh thiết (khi đầu kèm sinh thiết đóng kín, tương đương 2,5mm).
- Típ 0-IIb: thương tổn phẳng có chiều cao thương tổn ngang bằng với niêm mạc bình thường xung quanh.
- Típ 0-IIc: thương tổn lõm với chiều cao thương tổn lõm xuống, chiều cao thấp hơn niêm mạc bình thường xung quanh.
- Típ 0-IIa+IIc: thương tổn hỗn hợp với phần nhô lên khỏi niêm mạc và phần lõm, trong đó phần nhô cao chiếm phần lớn và chiều cao phần lõm vẫn cao hơn so với niêm mạc xung quanh.
- Típ 0-IIc+IIa: thương tổn hỗn hợp với phần lõm chiếm đa số so với phần nhô cao.

- **Đánh giá trong thủ thuật:** biến định danh, được định nghĩa như sau:

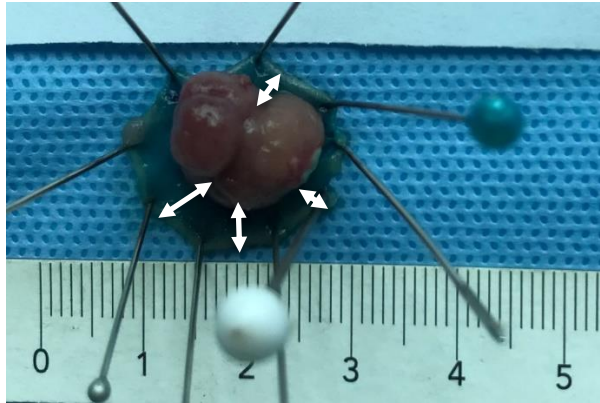
- Thủ thuật thành công: kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm được xem là thành công khi đạt đủ các tiêu chuẩn về nội soi và vi thể như sau:

Về nội soi:

- Mảnh niêm mạc chứa thương tổn được cắt trọn theo vị trí đánh dấu, đáy vết cắt là mô liên kết; đánh giá bệnh phẩm cho thấy khoảng cách từ mép vết cắt đến bờ thương tổn $\geq 0,5\text{mm}$ [22].
- Không ghi nhận còn mô u sót lại khi đánh giá trên nội soi ngay sau thủ thuật

1. Về vi thể:

- Khi có ít nhất 1 ống tuyến không loạn sản nằm giữa hốc tuyến có loạn sản với mép vết cắt.
- Không có hình ảnh của hốc tuyến loạn sản ở đáy vết cắt [178].



Hình 2.14. Khoảng cách từ bờ thương tổn đến mép vết cắt đạt từ 2mm trở lên (mũi tên minh họa 2 đầu)

“Nguồn: *Đông Văn B. Số hồ sơ: N19-0159943*”.

- Thủ thuật thất bại khi có một trong các vấn đề sau:
 - Không thể cắt niêm mạc vì lý do kỹ thuật.
 - Thủng đại tràng.
 - Biến chứng chảy máu.
- Tai biến chảy máu: theo hội nghị đồng thuận kỹ thuật cắt niêm mạc tổ chức tại Tokyo năm 2003 [155]: máu chảy ra từ vết cắt niêm mạc kéo dài hơn 60 giây.
- Tai biến thủng đại tràng: hình ảnh lỗ thủng đại tràng xảy ra ngay sau cắt niêm mạc kèm biểu hiện lâm sàng gồm trướng bụng, đau bụng liên tục; XQuang bụng đứng không sửa soạn có hình ảnh hơi tự do trong khoang phúc mạc.
 - Biến chứng sớm sau cắt niêm mạc: biến định danh, là các biến chứng xảy ra trong 72 giờ bệnh nhân xuất viện sau cắt niêm mạc:

- Không biến chứng: bệnh nhân ăn uống trở lại bình thường, không có triệu chứng tiêu máu hay đau bụng, sốt sau cắt niêm mạc.
- Biến chứng chảy máu: theo hội nghị đồng thuận kỹ thuật cắt niêm mạc tổ chức tại Tokyo năm 2003 [155]: chảy máu xảy ra sau khi kết thúc kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi; bệnh nhân có triệu chứng tiêu máu đỏ tươi, tiêu phân đen hay xét nghiệm Hemoglobin giảm $\geq 2\text{g/dl}$ so với trước khi thực hiện cắt niêm mạc.
- Biến chứng thủng đại tràng: bệnh nhân có triệu chứng đau bụng liên tục, trướng bụng; khám bụng có dấu hiệu cảm ứng phúc mạc và được khẳng định bằng hình ảnh hơi tự do khoang phúc mạc được nhìn thấy trên phim Xquang bụng không sửa soạn hay bằng chụp cắt lớp điện toán.

- **Thời gian thủ thuật:** tính từ lúc bắt đầu ra quyết định can thiệp thương tổn trong nội soi đến khi loại bỏ hoàn toàn thương tổn và đánh giá xong về mặt nội soi.

- **Tái khám sau cắt niêm mạc:** biến danh định, được xác định dựa trên kết quả nội soi đại tràng kiểm tra như sau:

- Không tái khám: bệnh nhân không được nội soi đại tràng kiểm tra do không thể liên lạc được hay tử vong do bệnh lý khác.
- Sẹo niêm mạc: hình ảnh mô sẹo và niêm mạc đại tràng bình thường bao quanh, không thấy hình ảnh thương tổn tân sinh hay loét niêm mạc.

U tái phát: được định nghĩa khi có sự hiện diện mô u tại vị trí cắt niêm mạc cũ, được khẳng định bằng hình ảnh mô bệnh học của u tuyến.

2.2.6 Phân tích thống kê:

- Nhập số liệu và xử lý, phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 13.0.
- Thống kê mô tả các biến số nền, biến số độc lập và biến số phụ thuộc:
 - Biến định tính: sử dụng tần số và tỷ lệ phần trăm.
 - Biến định lượng: sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn nếu phân phối bình thường, sử dụng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối không bình thường.
 - Thống kê mô tả các biến số, phân nhóm trong mỗi biến số.
- Thống kê phân tích:
 - So các tỷ lệ giữa các phân nhóm bằng phép kiểm Chi bình phương (nếu > 20% số vọng trị < 5 sẽ thay bằng phép kiểm chính xác Fisher).
 - So sánh giữa các giá trị trung bình bằng phép kiểm Student.
- Các thống kê trình bày với khoảng tin cậy 95%. Mức ý nghĩa được chấp nhận với $p < 0,05$.

2.2.7 Lợi ích mong đợi:

Với kết quả nghiên cứu, chúng tôi kỳ vọng xác lập một phương pháp điều trị xâm lấn tối thiểu giúp lấy bỏ đi phần thương tổn có nguy cơ cao ung thư hóa ở đại trực tràng. Nếu thành công, kỹ thuật cắt niêm mạc là sự thay thế cho phương pháp phẫu thuật cắt đoạn đại tràng để điều trị thương tổn tân sinh. Điều này đặc biệt có ý nghĩa đối với các bệnh nhân lớn tuổi, có nhiều bệnh lý mạn tính đi kèm nhờ tránh được phẫu thuật lớn ở bụng với các nguy cơ cao liên quan đến phẫu thuật.

2.2.8 Vấn đề y đức:

Người tham gia nghiên cứu được trình bày về mục đích, nội dung, ý nghĩa và lợi ích bệnh nhân được hưởng từ nghiên cứu và quyết định đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Trong suốt quá trình nghiên cứu, vì bất cứ lý do gì,

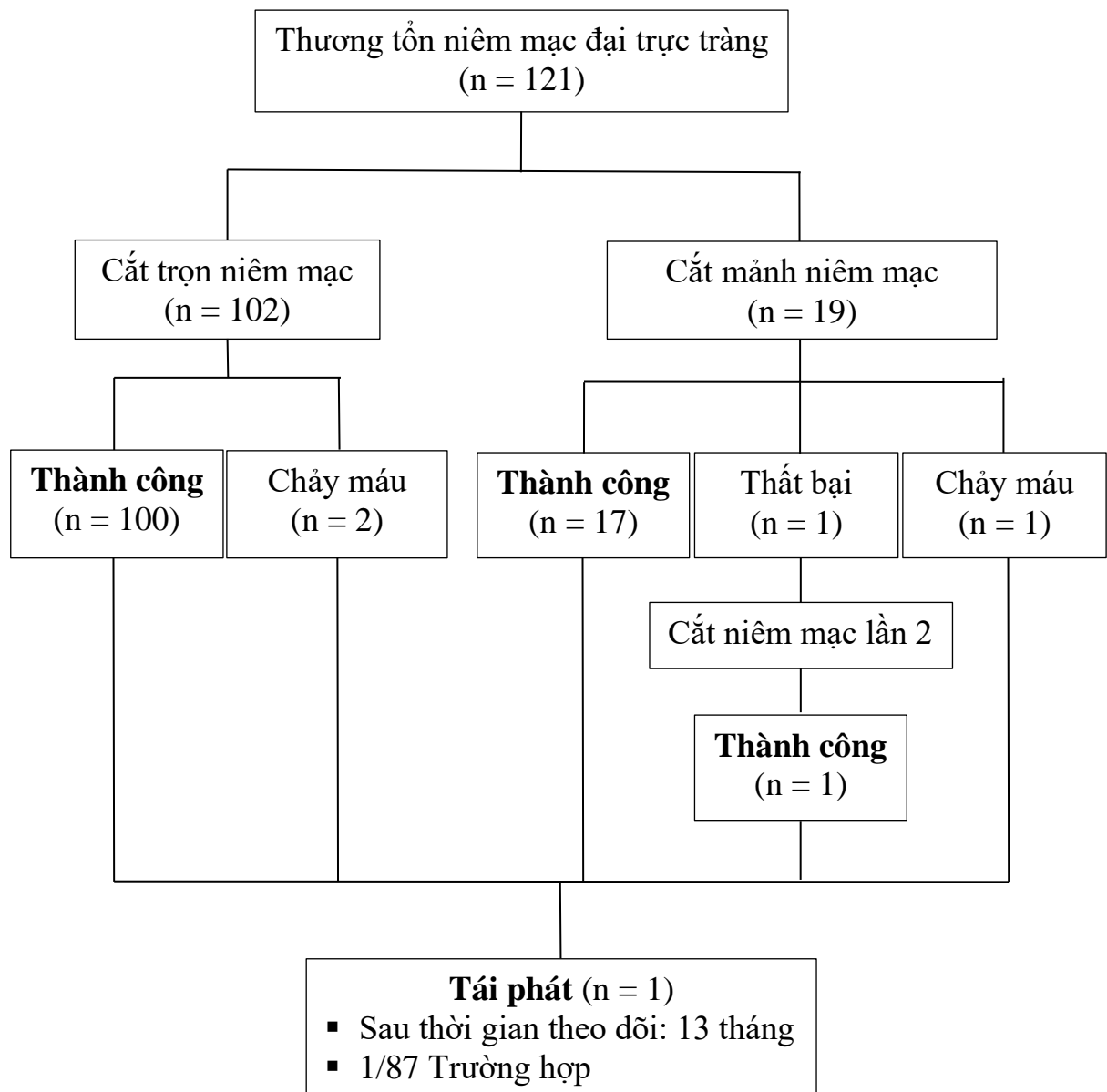
bệnh nhân có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ thời điểm nào và vẫn được đối xử, chăm sóc và điều trị tương tự như các bệnh nhân khác.

Đề tài nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh thông qua ngày 09/03/2018 (Số 94/ĐHYD-HĐ V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức nghiên cứu y sinh học) chấp thuận các vấn đề đạo đức nghiên cứu y sinh học.

Các thông tin của bệnh nhân: tên, tuổi, địa chỉ được mã hóa và giữ bí mật. kết quả nghiên cứu được công bố dưới dạng số liệu tổng hợp, không nêu thông tin cá nhân, không có tài trợ của các công ty nên không có tác động lên kết quả.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

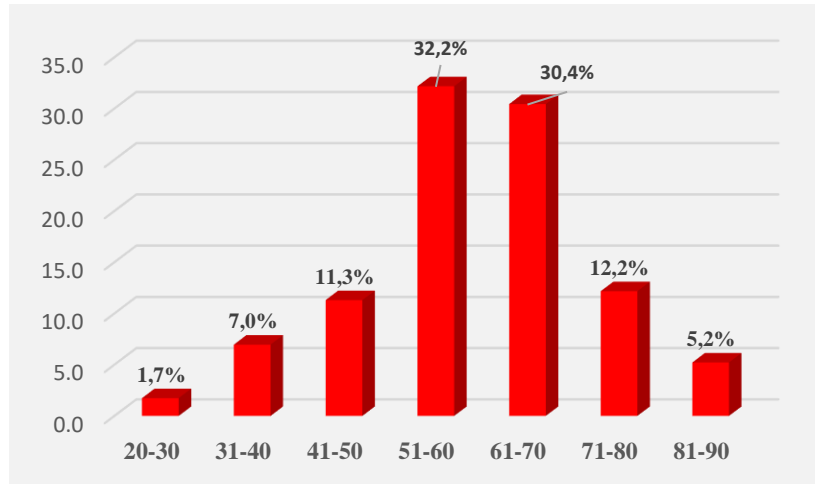
Tại Khoa Nội soi tiêu hóa, Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2016 có 115 bệnh nhân được thực hiện cắt niêm mạc qua nội soi cho 121 thương tổn niêm mạc đại trực tràng.



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi

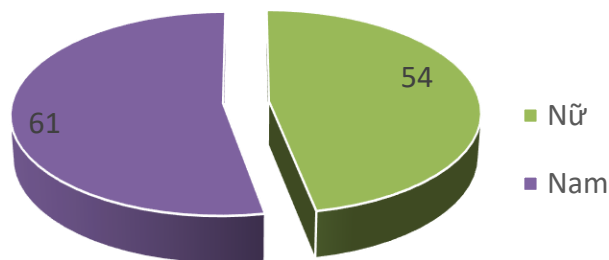


Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này là $59 \pm 12,1$ với tuổi nhỏ nhất là 30 và lớn nhất là 88.

Nhận xét: có 57 trường hợp trên 60 tuổi (47,8%). Không có phân bố tỷ lệ đáng kể ở bệnh nhân lớn tuổi, với chỉ có 21 trường hợp trên 70 tuổi (17,4%).

3.1.2. Giới



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ nam và nữ mang thương tổn tân sinh đại trực tràng.

Nhận xét: có 61/115 số trường hợp là nam (53,04%), không có sự chênh lệch nhiều giữa 2 giới.

3.1.3. Chỉ định nội soi đại tràng

Bảng 3.1. Chỉ định nội soi đại tràng

Lý do nội soi ĐT	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Tiêu ra máu	33	28,7
Rối loạn đi tiêu	35	30,4
Đau bụng	30	26,1
Tầm soát ung thư	13	11,3
Tiền sử có polyp đại tràng	4	3,5
Tổng	115	100

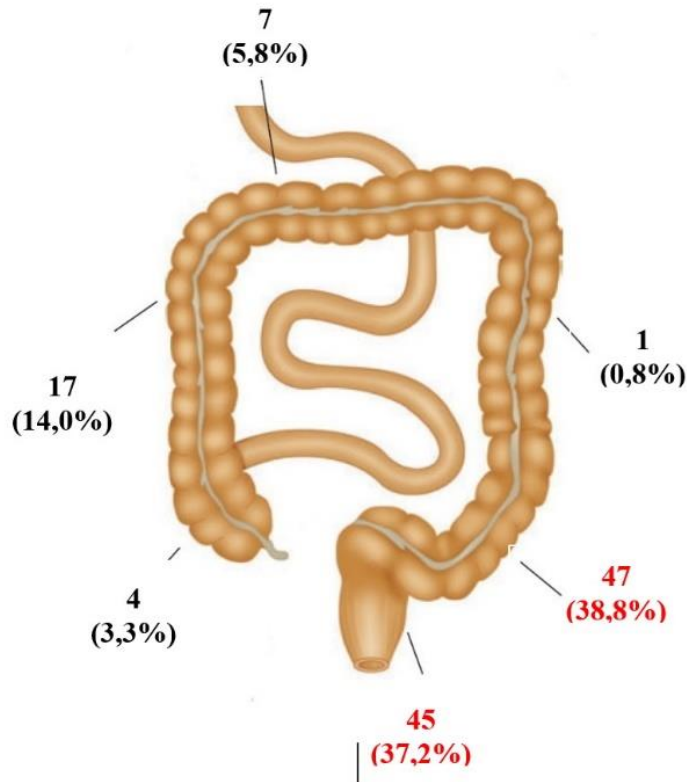
Đa số bệnh nhân được chỉ định nội soi đại tràng với các triệu chứng của rối loạn tiêu hóa dưới như: tiêu phân có máu, rối loạn đi tiêu (tiêu phân lỏng, táo bón) hay đau bụng.

Nhận xét: tỷ lệ thấp của thương tổn tân sinh niêm mạc thấp được phát hiện qua nội soi đại tràng tầm soát ung thư do yếu tố gia đình. Bên cạnh đó, một số trường hợp được phát hiện thương tổn tân sinh trong lần nội soi kiểm tra sau cắt polyp mà không phát hiện được trong lần nội soi đại tràng trước đó.

3.2. Đặc điểm nội soi, mô bệnh học và các mối liên quan

3.2.1. Đặc điểm nội soi các thương tổn niêm mạc đại trực tràng

Phân bố thương tổn niêm mạc đại trực tràng



Hình 3.1. Phân bố vị trí thương tổn ở đại trực tràng.

Đa số thương tổn phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng. Có 17,3% số thương tổn phân bố tại đại tràng bên phải.

Kích thước thương tổn niêm mạc

Bảng 3.2. Kích thước thương tổn

Kích thước thương tổn	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Trung bình	72	62,6
Lớn	40	34,8
Không lồ	3	2,6
Tổng	121	100

Kích thước trung bình của các thương tổn là $15,7 \pm 5,0$ mm, nhỏ nhất là 10mm và lớn nhất là 32mm.

Đa số các thương tổn có kích thước từ 10 – 19mm. Nhóm thương tổn kích thước khổng lồ chiếm tỷ lệ thấp.

Thương tổn niêm mạc đi kèm

Bảng 3.3. Số lượng và phân bố các thương tổn

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Vị trí thương tổn thứ 2		
Manh tràng	3	5,8
ĐT lên	4	7,8
ĐT ngang	7	13,0
ĐT xuống	3	5,8
ĐT chậu hông	17	33,3
Trực tràng	17	33,3
Tổng	51	100

Bên cạnh các thương tổn có chỉ định cắt niêm mạc qua nội soi; nhiều trường hợp có 2, 3 hay nhiều hơn 5 thương tổn niêm mạc có cuống. 44,3% trường hợp có từ 2 thương tổn đại trực tràng trở lên. Cũng tương tự các thương tổn tân sinh niêm mạc không có cuống, các thương tổn thứ hai trở lên cũng phân bố ưu thế ở đại tràng chậu hông và trực tràng. Đa số các thương tổn thứ 2 trở đi là có cuống, kích thước nhỏ hơn 10mm.

Phân bố các thương tổn theo hình ảnh nội soi

Bảng 3.4. Tỷ lệ các thương tổn niêm mạc theo hình ảnh nội soi

Phân loại thương tổn	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
0-Is	69	57,0
0-IIa	38	31,4
0-IIa+IIc	14	11,6
Tổng	121	100

Đa số thương tổn là tít 0-I. Không có thương tổn phẳng hay lõm hoàn toàn (tít 0-IIb hay 0-IIc). Thương tổn hỗn hợp với phần nhô lên chiếm ưu thế (tít 0-IIa+IIc) được ghi nhận trong 14 trường hợp.

Thương tổn phân bố ở đại tràng chậu hông và trực tràng chiếm tỷ lệ ưu thế so với các đoạn đại tràng còn lại trong tít 0-I và 0-II. Thương tổn tít 0-I có 25,7% trường hợp phân bố ở đại tràng bên phải. Với các thương tổn hỗn hợp, vị trí ở đại tràng phải chiếm tỷ lệ thấp hơn so với bên trái.

3.2.2. Đặc điểm mô bệnh học của các thương tổn niêm mạc đại trực tràng được thực hiện cắt niêm mạc

Mô bệnh học của 121 thương tổn niêm mạc

Bảng 3.5. Kết quả mô bệnh học 121 thương tổn niêm mạc

Đặc điểm mô bệnh học	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
U tuyến ống, loạn sản thấp	42	34,7
U tuyến ống, loạn sản cao	22	18,2
U tuyến ống-nhánh, loạn sản thấp	13	10,8
U tuyến ống-nhánh, loạn sản cao	26	21,5
U tuyến nhánh, loạn sản thấp	2	1,7
U tuyến nhánh, loạn sản cao	3	2,5
U tuyến răng cưa	3	2,5
U carcinoid	1	0,8
Polyp tăng sản	9	7,4
Tổng	121	100

Trong tổng số 121 thương tổn niêm mạc được cắt ra, 112 thương tổn thực sự là thương tổn tân sinh niêm mạc; còn lại là 9 thương tổn tăng sản. Điều này nói lên sự khó khăn trong nhận diện bản chất mô bệnh học của thương tổn

dựa trên hình ảnh nội soi và trong các phần sau chúng tôi sẽ phân tích kết quả dựa trên 112 thương tổn tân sinh theo mục tiêu nghiên cứu.

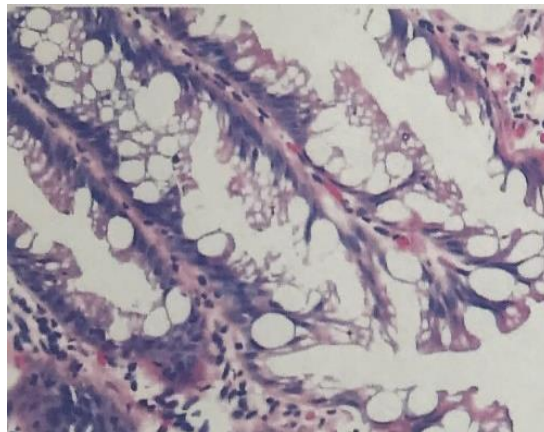
Phân tích trong 112 thương tổn tân sinh niêm mạc:

- 5 trường hợp u tuyến nhánh, chiếm tỷ lệ 4,5%; trong đó có 3 thương tổn u tuyến nhánh có độ loạn sản cao.
- 3 trường hợp u tuyến răng cưa típ 0-Is tại đại tràng lên và chậu hông, kích thước từ 10 – 22mm, không có hình ảnh loạn sản ở 3 thương tổn này.



Hình 3.2. Hình ảnh nội soi u tuyến răng cưa.

“Nguồn: Bùi Thị C., Số hồ sơ: N16-0103078”.



Hình 3.3. Hình ảnh vi thể u tuyến răng cưa. (Nhuộm HE x 200)

“Nguồn: Bùi Thị C., Số hồ sơ: N16-0103078”.

Độ loạn sản của các thương tổn tân sinh niêm mạc

Bảng 3.6. Độ loạn sản của 108 thương tổn tân sinh niêm mạc

Độ loạn sản	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Loạn sản thấp	57	52,8
Loạn sản cao	51	47,2
Tổng	108	100

Trong số 112 thương tổn tân sinh, có 108 thương tổn loạn sản độ thấp và loạn sản độ cao.

Nhận xét: tỷ lệ thương tổn độ loạn sản cao nhiều hơn so với độ loạn sản thấp, nhưng không có ý nghĩa.

Mô bệnh học của các thương tổn niêm mạc thứ 2

Bảng 3.7. Đặc điểm mô bệnh học thương tổn thứ 2

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Loạn sản thấp	29	65,9
Loạn sản cao	6	13,6
Polyp tăng sản	9	20,5
Tổng	44	100

Trong số 51 trường hợp (44,3%) có thương tổn thứ 2 trở lên, hầu hết các thương tổn này là polyp có cuống, kích thước từ 5 - 20mm.

Trong 44 thương tổn thứ 2 xác định được kết quả mô bệnh học, tỷ lệ độ loạn sản cao có 6/44 trường hợp (13,6%).

5 trường hợp có nhiều thương tổn tân sinh niêm mạc tít 0-Is hay tít 0-II được phát hiện qua nội soi, kích thước trung bình, bao gồm:

- 4 trường hợp có thương tổn thứ 2 là tít 0-Is, kích thước 10 – 12mm. Kết quả mô học có độ loạn sản cao.

- 1 trường hợp có 1 thương tổn týp 0-IIa, kích thước 20mm và 2 thương tổn týp 0-Is, kích thước 10mm. Kết quả mô bệnh học đều có loạn sản cao.

3.2.3. Liên quan giữa hình ảnh nội soi và kích thước

Bảng 3.8. Liên quan giữa kích thước và hình ảnh nội soi

	Hình ảnh nội soi			Tổng
	0-Is	0-IIa	0-IIa+IIc	
Kích thước u tân sinh				
Trung bình	39	25	5	69
Lớn	22	9	9	40
Không lồ	1	2	0	3
Tổng	62	36	14	112

71,4% thương tổn phẳng có kích thước từ 10 – 19mm.

Không có thương tổn dạng lõm nào có kích thước không lồ.

Nhận xét: hình ảnh nội soi týp 0-Is chiếm đa số trong nhóm thương tổn kích thước trung bình và kích thước lớn.

3.2.4. Liên quan giữa hình ảnh nội soi và độ loạn sản

Bảng 3.9. Liên quan giữa hình ảnh nội soi và độ loạn sản

Đặc điểm	Phân loại thương tổn		Giá trị p
	Týp 0-II (n = 50)	Týp 0-I (n = 58)	
Mô bệnh học			
Loạn sản thấp	20 (40,0%)	38 (65,5%)	
Loạn sản cao	30 (60,0%)	20 (34,5%)	0,004*

*: Phép kiểm Chi bình phương.

Trong 112 thương tổn tân sinh, 62 thương tổn có hình ảnh nội soi tít 0-Is, loại thương tổn tít 0-IIa+IIc chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,5%). Tỷ lệ loạn sản thấp chiếm ưu thế ở tít 0-I và tỷ lệ loạn sản cao chiếm ưu thế ở tít 0-II.

Nhận xét: có sự liên quan giữa độ loạn sản với hình ảnh nội soi của thương tổn tân sinh niêm mạc trong nghiên cứu này ($p = 0,004$); theo đó hình ảnh nội soi tít 0-II của thương tổn là yếu tố dự báo cho độ loạn sản cao.

3.2.5. Liên quan giữa kích thước thương tổn và độ loạn sản

Liên quan giữa nhóm kích thước thương tổn và độ loạn sản

Bảng 3.10. Liên quan giữa nhóm kích thước thương tổn và độ loạn sản

	Độ loạn sản		Tổng
	Thấp	Cao	
Kích thước thương tổn tân sinh			
Trung bình	41	25	66
Lớn	15	24	39
Khổng lồ	1	2	3
Tổng	57	51	108

Xét về độ loạn sản:

- Độ loạn sản cao: tỷ lệ nhóm thương tổn kích thước trung bình và kích thước lớn tương tự nhau.
- Độ loạn sản thấp: tỷ lệ nhóm thương tổn kích thước trung bình cao hơn so với nhóm kích thước lớn.

Xét về kích thước: tỷ lệ độ loạn cao của nhóm thương tổn kích thước lớn và khổng lồ cao hơn hẳn so với nhóm kích thước trung bình: 61,9% so với 37,9%. Trong 3 thương tổn có kích thước khổng lồ: có 2 thương tổn loạn sản cao và 1 loạn sản thấp.

Liên quan giữa kích thước trung bình và độ loạn sản

Bảng 3.11. Liên quan giữa kích thước thương tổn và độ loạn sản

Đặc điểm	Kích thước thương tổn (mm)		
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Giá trị p
Độ loạn sản			
Loạn sản thấp	14,9	5,0	0,037*
Loạn sản cao	17,3	4,9	

*: *Phép kiểm Student*

Trong 108 thương tổn tân sinh có loạn sản, 61,1% số thương tổn thuộc nhóm có kích thước trung bình.

Nhận xét: độ loạn sản của thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng trong nghiên cứu này có sự liên quan với kích thước thương tổn ($p = 0,037$). Điều này có nghĩa kích thước thương tổn có liên quan thuận với tỷ lệ độ loạn sản cao.

3.2.6. Liên quan giữa vị trí thương tổn và độ loạn sản

Bảng 3.12. Liên quan giữa vị trí thương tổn và độ loạn sản

Đặc điểm	Vị trí thương tổn						p
	Trực tràng n (%)	ĐT chậu hông n (%)	ĐT xuống n (%)	ĐT ngang n (%)	ĐT lên n (%)	Manh tràng n (%)	
Mô bệnh học							
Loạn sản thấp	19 (46,3)	22 (51,2)	0	5 (71,4)	8 (61,5)	3 (75,0)	0,538*
Loạn sản cao	22 (53,7)	21 (48,8)	0	2 (28,6)	5 (38,5)	1 (25,0)	
Tổng	41	43	0	7	13	4	108

*: *Phép kiểm Fisher*

Các trường hợp có độ loạn sản cao ở đại tràng chậu hông và trực tràng nhiều hơn các phần còn lại của đại tràng. Đa số thương tổn tân sinh niêm mạc (77,7%) phân bố ở đại tràng chậu hông và trực tràng. Tỷ lệ cao, thương tổn tít 0-IIa và tít 0-IIa+IIc phân bố ở đại tràng chậu hông và trực tràng.

Xét trên 108 thương tổn có loạn sản phân bố trên các đoạn đại trực tràng khác nhau: không có mối liên quan giữa độ loạn sản cao và vị trí của thương tổn ở đại trực tràng ($p = 0,538$).

3.3. Kết quả kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi

3.3.1. Dấu hiệu nâng lên của thương tổn

Tất cả 121 thương tổn được cắt niêm mạc qua nội soi trong nghiên cứu này nâng lên hoàn toàn sau tiêm phòng dưới niêm với hình ảnh nâng lên của thương tổn tương ứng với độ nâng lên của phần niêm mạc kề bên.



Hình 3.4. Thương tổn tít 0-IIa+IIc không nâng lên sau tiêm phòng dưới niêm

“Nguồn: Võ Văn K., Số hồ sơ: A11-0274884”.

3.3.2. Tiêm phòng dưới niêm mạc

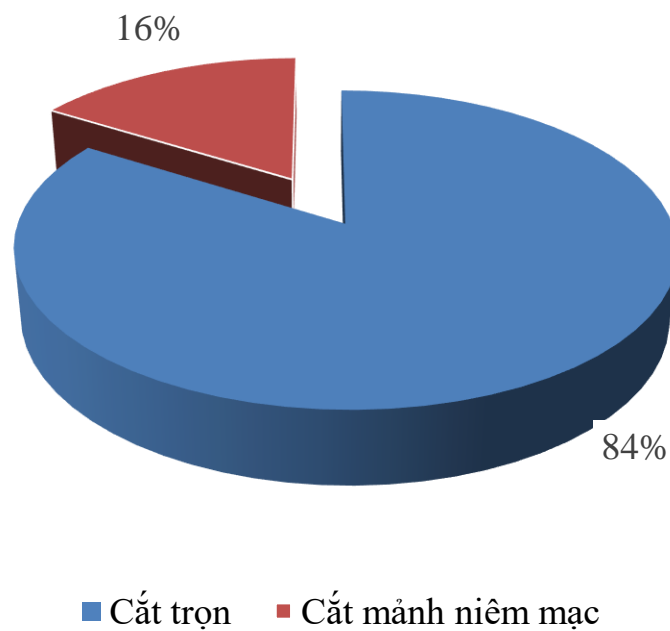
Thể tích dung dịch nước cất pha Adrenaline 1/10.000 và xanh methylene trung bình 30ml cho các trường hợp cắt trọn thương tổn 1 lần.

19 trường hợp phải thực hiện cắt mảnh thương tổn; do hiện tượng khuếch tán, phải tiêm bổ sung để thương tổn được nâng lên mức an toàn thực hiện thủ thuật. Thể tích dung dịch tiêm phòng trong các trường hợp cắt mảnh có thể lên đến 50ml.

5 trường hợp xảy ra tình huống chảy máu chân kim do tổn thương mạch máu dưới niêm mạc. Tất cả đều tự ngưng chảy máu mà không cần phải can thiệp, không ảnh hưởng đến thủ thuật.

3.3.3. Kết quả kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi

So sánh tỷ lệ cắt trọn và cắt mảnh niêm mạc



Biểu đồ 3.3: Số lượng bệnh nhân được cắt niêm mạc.

Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi được tiến hành cho 121 thương tổn niêm mạc đại trực tràng trên 115 bệnh nhân; trong đó có 102 thương tổn được thực hiện kỹ thuật cắt trọn 1 lần.

Kết quả phân tích trên 112 thương tổn tân sinh được cắt niêm mạc qua nội soi ghi nhận đa số thương tổn được cắt trọn so với cắt mảnh niêm mạc (84% so với 16%).

So sánh thời gian trung bình giữa cắt trộn và cắt mảnh niêm mạc

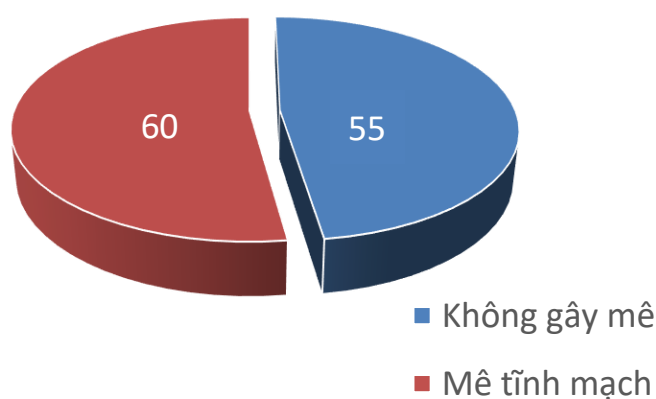
Bảng 3.13. Liên quan giữa phương pháp cắt niêm mạc và thời gian trung bình

	Phương pháp		p
	Cắt trộn thương tổn (n = 94)	Cắt mảnh thương tổn (n = 18)	
Thời gian trung bình	30,8 ± 0,62	49,7 ± 1,41	<0,001*

*: *Phép kiểm t*

Kỹ thuật cắt trộn niêm mạc cho 94 thương tổn với thời gian trung bình có thời gian trung bình ngắn hơn so với kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc. Sử dụng phép kiểm t (t-test) để so sánh 2 giá trị trung bình này cho thấy sự khác biệt về thời gian có ý nghĩa giữa 2 phương pháp ($p < 0,001$).

So sánh tỷ lệ sử dụng phương pháp vô cảm



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ bệnh nhân cắt niêm mạc có và không có gây mê tĩnh mạch.

60 trường hợp được thực hiện cắt niêm mạc qua nội soi đại tràng với phương pháp gây mê đường tĩnh mạch. Đau là triệu chứng có thể ảnh hưởng

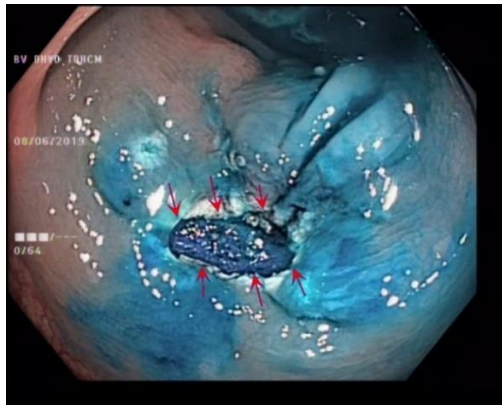
đến sự hợp tác của bệnh nhân.

2 trường hợp bệnh nhân đau trong lúc nội soi không gây mê phải chuyển sang cắt niêm mạc dưới gây mê.

Kích thước mảnh niêm mạc

Bệnh phẩm được đưa ra ngoài bằng thông lọng hay dụng cụ chuyên dùng. Kích thước trung bình của mảnh niêm mạc là $16,7 \pm 3,7\text{mm}$, mảnh niêm mạc lớn nhất được ghi nhận là 27mm.

Đối với 18 thương tổn được cắt mảnh niêm mạc, dựa vào bệnh phẩm khó đánh giá chính xác kích thước của mảnh niêm mạc cũng như bờ thương tổn. Các trường hợp này chủ yếu dựa vào quan sát mép vết cắt trong nội soi.



Hình 3.5: Hình ảnh vết cắt niêm mạc (đầu mũi tên)

“Nguồn: Đồng Văn B. Số hồ sơ: N19-0159943”.



Hình 3.6: Bệnh phẩm mảnh niêm mạc được cắt trọn

“Nguồn: Đồng Văn B. Số hồ sơ: N19-0159943”.

Các trường hợp có nhiều thương tổn niêm mạc đồng thời

5 trường hợp phát hiện được từ 2 đến 3 thương tổn tân sinh tít 0-Is và tít 0-IIa trên nội soi:

- 4 trường hợp có đồng thời 2 thương tổn tân sinh, được cắt niêm mạc thành công trong một lần. Tất cả các thương tổn thứ 2 này có hình ảnh nội soi tít 0-Is, kích thước 10 – 12mm, độ loạn sản thấp hoặc loạn sản cao.
- 1 trường hợp có 3 thương tổn tân sinh đồng thời: Bệnh nhân nam 72 tuổi, hình ảnh trên nội soi ghi nhận 1 thương tổn tít 0-IIa, kích thước 20mm tại trực tràng và 2 thương tổn tít 0-Is, kích thước 10mm tại đại tràng ngang và đại tràng lên. Cắt trọn niêm mạc được thực hiện cho cả 3 thương tổn. Kết quả mô bệnh học đều có loạn sản cao.

Thủ thuật phòng ngừa và kiểm soát chảy máu

Thủ thuật kẹp clip được áp dụng nhằm cầm máu và phòng ngừa chảy máu từ vết cắt. Có 32 trường hợp kẹp clip tại vết cắt niêm mạc:

- 14 trường hợp kẹp clip cầm máu do chảy máu từ vết cắt; có 2 trường hợp cần chích cầm máu bổ sung. Tất cả 14 trường hợp đều được cầm máu thành công.
- 18 trường hợp được kẹp clip dự phòng cho các thương tổn kích thước trung bình trở lên có đáy vết cắt sâu đến lớp cơ hay lộ mạch máu ở đáy vết cắt.

3.4. Biến chứng của cắt niêm mạc qua nội soi

Bảng 3.14. Kết quả sớm sau cắt niêm mạc

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả ngay sau thủ thuật		
Không biến chứng	109	97,3
Biến chứng chảy máu	3	2,7
Biến chứng thủng đại tràng	0	0
Tổng	112	100

Chảy máu muộn sau thủ thuật: có 3 trường hợp; bệnh nhân có triệu chứng đi tiêu ra máu đỏ tươi:

- 1 trường hợp chảy máu sau cắt niêm mạc cho thương tổn tếp 0-Is, kích thước 30mm, triệu chứng xuất hiện sau 20 giờ cắt trọn niêm mạc. Xử trí: kẹp clip và chích cầm máu với Adrenaline pha loãng. Trường hợp này được chỉ định nhập viện theo dõi, lượng Hemoglobin giảm 2g/dl, không truyền máu.
- 2 trường hợp bệnh nhân chảy máu sau cắt niêm mạc thương tổn tếp 0-IIa, kích thước 20 và 15mm; trong đó có 1 trường hợp cắt trọn niêm mạc và trường hợp còn lại cắt nhiều mảnh. Kẹp clip cầm máu được áp dụng cho 2 trường hợp này. kết quả sau xử trí cầm máu tốt.

Tất cả 3 trường hợp biến chứng chảy máu trên đều không có thay đổi huyết động học

Thủ thuật cắt niêm mạc qua nội soi, cắt trọn và cắt mảnh niêm mạc, cho 112 thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng trong nghiên cứu này không có biến chứng thủng.

3.5. Đánh giá thành công kỹ thuật và các yếu tố ảnh hưởng

3.5.1. Tỷ lệ thành công kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi

Bảng 3.15. Tỷ lệ thành công thủ thuật

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kết quả ngay sau thủ thuật		
Thành công	108	96,4
Thất bại kỹ thuật	1	0,9
Biến chứng chảy máu	3	2,7
Biến chứng thủng đại tràng	0	0
Tổng	112	100

Chảy máu trong thủ thuật: trong 112 thương tổn tân sinh được cắt niêm mạc qua nội soi, 14 trường hợp (12,5%) xảy ra chảy máu vết cắt trong lúc thực hiện thủ thuật, được xử trí thành công bằng kẹp clip hoặc chích cầm máu tại chỗ. 1 trường hợp chảy máu trong thủ thuật làm ảnh hưởng đến kết quả cắt niêm mạc.

Nghiên cứu của chúng tôi có 112 thương tổn tân sinh niêm mạc, được thực hiện cắt niêm mạc thành công 108 thương tổn (96%). Có 4 trường hợp được xem như thất bại của phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi; bao gồm:

- **Thất bại kỹ thuật:** thương tổn tít 0-IIa, kích thước 25mm, chảy máu sau lần cắt mảnh niêm mạc đầu tiên, kỹ thuật kiểm soát chảy máu sau lần cắt đầu tiên làm biến dạng cấu trúc trong khi chưa loại bỏ được toàn bộ thương tổn.
- **Biến chứng chảy máu:** 3 trường hợp chảy máu trong 24 giờ sau thủ thuật.

Bên cạnh đó; 2 trường hợp đau khi thực hiện thủ thuật: 2 thương tổn tít 0-IIa; 1 tại đại tràng góc lách và 1 tại manh tràng, kích thước 20mm. Kỹ thuật cắt niêm mạc chỉ thực hiện đến bước tiêm phòng dưới niêm; bệnh nhân đau nhiều, phải ngưng thủ thuật và chuyển phương pháp gây mê đường tĩnh mạch để cắt niêm mạc.

3.5.2. Phân bố thương tổn tân sinh và phương pháp cắt niêm mạc

Bảng 3.16. Liên quan giữa vị trí thương tổn tân sinh và phương pháp cắt niêm mạc

	Vị trí thương tổn					Manh tràng n (%)	p
	Trực tràng n (%)	ĐT chậu hông n (%)	ĐT xuống n (%)	ĐT ngang n (%)	ĐT lên n (%)		
Phương pháp cắt niêm mạc							
Cắt trọn	36 (81,8)	38 (88,4)	0	6 (85,7)	10 (71,4)	4 (100,0)	0,838*
Cắt mảnh	8 (18,2)	5 (11,6)	0	1 (14,3)	4 (28,6)	0	
Tổng	44	43	0	7	14	4	112

*: *Phép kiểm Fisher*

4 thương tổn tân sinh ở manh tràng với đầy đủ các dạng thương tổn tít 0-Is và tít 0-II. Trong 112 thương tổn tân sinh được thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc, kỹ thuật cắt mảnh được thực hiện ở tất cả các vị trí của đại trực tràng.

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ của phương pháp thực hiện cắt trọn hay cắt mảnh niêm mạc ở mỗi đoạn đại trực tràng.

- Không có mối liên hệ có ý nghĩa giữa vị trí thương tổn và phương pháp cắt niêm mạc ($p = 0,838$). Kỹ thuật cắt niêm mạc không phụ thuộc vào phân đoạn của đại tràng theo giải phẫu.

3.5.3. Kích thước thương tổn tân sinh và phương pháp cắt niêm mạc

Liên quan giữa kích thước thương tổn và kỹ thuật cắt niêm mạc

Bảng 3.17. Liên quan giữa kích thước và phương pháp cắt niêm mạc

	Phương pháp cắt niêm mạc		Tổng
	Cắt trọn	Cắt mảnh	
Kích thước thương tổn tân sinh			
Trung bình	66	3	69
Lớn	27	13	40
Không lồ	1	2	3
Tổng	94	18	112

Với các thương tổn kích thước trung bình, tỷ lệ 95,6% được cắt trọn niêm mạc; 3 thương tổn trong nhóm kích thước trung bình được cắt mảnh niêm mạc là thương tổn tít 0-IIa và tít 0-IIa+IIc. Tỷ lệ thương tổn được cắt trọn ở thương tổn tân sinh kích thước lớn gấp 2 lần so với cắt mảnh niêm mạc (67,5% so với 32,5%).

Liên quan kích thước trung bình và phương pháp cắt niêm mạc

Bảng 3.18: Liên quan giữa kích thước thương tổn tân sinh và kỹ thuật cắt niêm mạc

Đặc điểm	Kích thước thương tổn (mm)		
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Giá trị p
Phương pháp cắt niêm mạc			
Cắt trọn	14,8	4,38	$< 0,01^*$
Cắt mảnh niêm mạc	21,6	4,53	

*: Phép kiểm t

Nhận xét: có sự liên quan giữa kích thước thương tổn và kỹ thuật cắt niêm mạc trong nghiên cứu này ($p < 0,01$).

3.5.4. Hình ảnh nội soi thương tổn tân sinh và kỹ thuật cắt niêm mạc

Bảng 3.19: Liên quan giữa hình ảnh nội soi và kỹ thuật cắt niêm mạc

	Hình dạng nội soi			Giá trị
	0-Is (n=62)	0-IIa (n=36)	0-IIa+IIc (n=14)	P
Phương pháp cắt niêm mạc				$< 0,01^*$
Cắt trọn	58 (93,5%)	31 (86,1%)	5 (35,7%)	
Cắt mảnh	4 (6,5%)	5 (13,9%)	9 (64,3%)	
Tổng	62	36	14	112

*: *Phép kiểm Fisher*

Đa số các thương tổn tân sinh tít 0-I và 0-IIa (93,5% và 86,1%) được cắt niêm mạc theo phương pháp cắt trọn. Các thương tổn tít 0-IIa+IIc đa số được cắt niêm mạc theo kỹ thuật cắt mảnh.

Nhận xét: Tất cả thương tổn tân sinh tít 0-IIa+IIc đều được cắt niêm mạc theo kỹ thuật cắt mảnh. Có mối liên hệ giữa hình ảnh nội soi và phương pháp cắt niêm mạc ($p < 0,01$).

3.6. Theo dõi sau cắt niêm mạc

Bệnh nhân được hẹn nội soi đại tràng kiểm tra lần đầu vào khoảng 6 tháng sau cắt niêm mạc qua nội soi; sau đó vào khoảng 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng.

Bảng 3.20. Nội soi đại tràng theo dõi sau cắt niêm mạc
112 thương tổn tân sinh niêm mạc

Thời gian theo dõi (tháng)	Số lượng (n)	Tái phát (n)	Tỷ lệ
6	67	0	0
12	87	1	1/87
24	27	1	1/27
36	4	1	1/4

Tỷ lệ bệnh nhân quay lại nội soi kiểm tra cao nhất vào thời điểm 12 tháng sau thủ thuật cắt niêm mạc là 87/112 trường hợp (77,7%); 25 trường hợp còn lại bị mất dấu do bệnh nhân không trở lại tái khám để nội soi đại tràng kiểm tra; có vài trường hợp tử vong do bệnh lý khác.

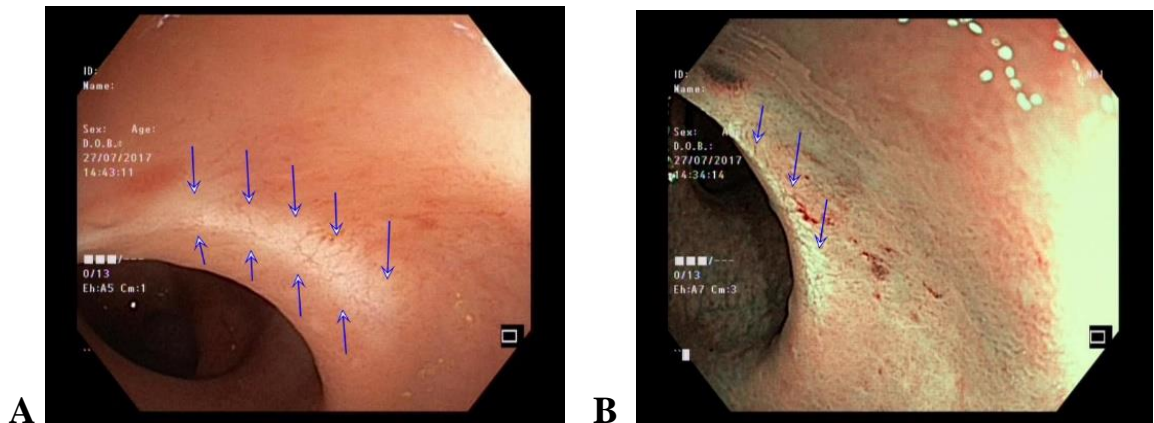
Thời gian bệnh nhân trở lại nội soi đại tràng kiểm tra trung bình: $8,4 \pm 6,7$ tháng. Chúng tôi chỉ sinh thiết kiểm tra cho 2 trường hợp có nghi ngờ tái phát tại chỗ, kết quả không phát hiện cấu trúc u tuyến trên vi thể.

Trong số 18 thương tổn tân sinh niêm mạc được cắt mảnh nội soi, chúng tôi ghi nhận được 15 trường hợp (83,3%) nội soi đại tràng kiểm tra và 1 trường hợp phát hiện được thương tổn tân sinh tái phát vào thời điểm 13 tháng sau cắt mảnh niêm mạc.

Nội soi đại tràng kiểm tra phát hiện được 1 trường hợp tái phát sau cắt niêm mạc ở bệnh nhân nữ 65 tuổi:

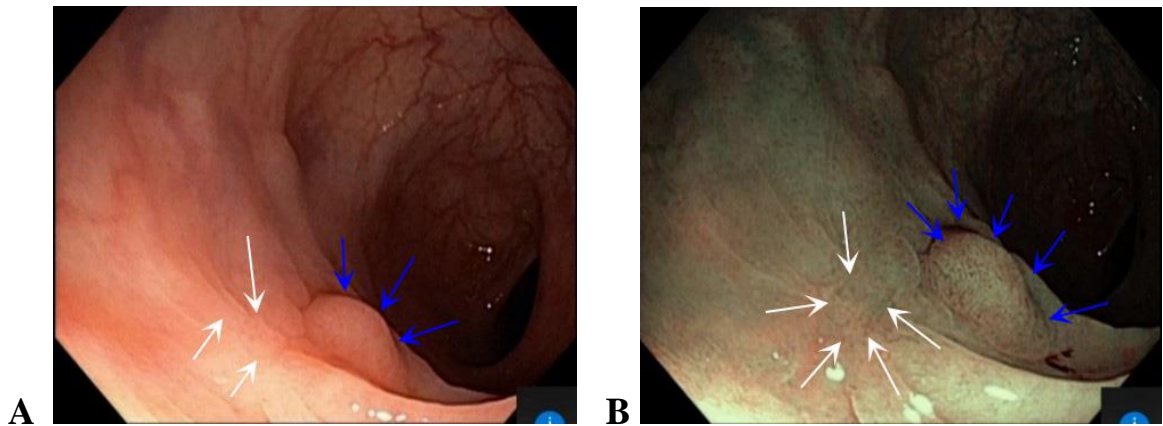
- Lần 1: thương tổn tít 0-IIa, kích thước 20mm tại đại tràng chậu hông cách bờ hậu môn 20cm. xử trí cắt mảnh niêm mạc. Kết quả sinh thiết mép vết cắt không thấy hình ảnh u tuyến, không biến chứng thủ thuật.
- Lần 2: sau 13 tháng, phát hiện hình ảnh u tuyến bên cạnh sẹo niêm mạc

(hình 3.9). Bệnh nhân được chỉ định cắt niêm mạc lần 2: kỹ thuật tiêm phòng dưới niêm nâng được toàn bộ thương tổn và cả sẹo niêm mạc. kỹ thuật cắt niêm mạc thực hiện thành công theo phương pháp cắt mảnh niêm mạc (2 mảnh). Không có biến chứng sau thủ thuật.



Hình 3.8: Hình ảnh nội soi ánh sáng trắng (A) và nội soi băng hẹp (B) sẹo niêm mạc sau cắt niêm mạc (đầu mũi tên)

“Nguồn: Nguyễn Thị R., Số hồ sơ: A08-0008257”.



Hình 3.9: Hình ảnh nội soi ánh sáng trắng (A) và nội soi băng hẹp (B) thương tổn tân sinh tái phát đại tràng chậu hông (đầu mũi tên màu xanh) bên cạnh sẹo niêm mạc (đầu mũi tên màu trắng)

“Nguồn: Nguyễn Thị N., Số hồ sơ: N16-0040079”.

Chương 4: **BÀN LUẬN**

Từ khi xuất hiện vào thập niên 60 của thế kỷ XX, nội soi ống mềm đã trở thành tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán các thương tổn tân sinh đại trực tràng. Sự ra đời của kỹ thuật cắt polyp có cuống qua nội soi ống mềm, đặc biệt là sự phát triển của kỹ thuật cắt niêm mạc đã giúp giải quyết phần lớn các thương tổn tân sinh đại trực tràng.

Kỹ thuật cắt niêm mạc điều trị thương tổn tân sinh bắt đầu từ Nhật Bản [80] đã được phổ biến rộng khắp từ các tác giả Châu Á [85], [112], [127], [178] đến Phương Tây [18], [47], [97] và cho đến hiện nay kỹ thuật này vẫn đang được áp dụng rộng rãi [82], [116].

4.1 Đặc điểm chung của thương tổn tân sinh đại trực tràng

Đa số thương tổn tân sinh đại trực tràng được phát hiện từ độ tuổi trung niên; xuất độ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chủng tộc, chỉ định nội soi, tình trạng ruột sạch, kỹ năng của bác sĩ nội soi và đặc biệt là những tiến bộ gần đây trong việc áp dụng các kỹ thuật hình ảnh tăng cường. Tỷ lệ phát hiện các thương tổn tân sinh đại trực tràng tăng dần theo tuổi, nam nhiều hơn nữ trong đa số nghiên cứu. Tuy nhiên, sự khác biệt này không rõ rệt ở độ tuổi trung niên. Ngoài ra, các yếu tố này cũng thay đổi tùy theo quốc gia. Theo các tác giả Nhật Bản và Phương Tây, tỷ lệ này vào khoảng 6,2 – 23,7% [50], [73], [124], [134], [161].

Gorgun [50] thống kê trên 2003 bệnh nhân được nội soi đại tràng có 3115 thương tổn tân sinh niêm mạc (54%); trong đó đa số là thương tổn tếp 0-Is (chiếm 82,6%), tếp 0-IIa chiếm 10,1%. Chiu và cộng sự [33] ghi nhận được tỷ lệ thương tổn tân sinh không cuống được phát hiện qua nội soi đại tràng là 4,3% ở các đối tượng không triệu chứng và 4,2% ở các đối tượng có nguy cơ

trung bình.

Xét về độ tuổi và giới tính, nghiên cứu của nhiều tác giả không thấy sự khác biệt giữa thương tổn phẳng và polyp có cuống [38], [62]. Tsuda [161] thống kê trên 1189 bệnh nhân được nội soi đại tràng có tỷ lệ phát hiện u tuyến và ung thư sớm là 337 bệnh nhân (28,3%), tuổi trung bình phát hiện là 67 tuổi, tỷ lệ nam và nữ tương tự nhau.

Mansoor [102] thống kê tuổi trung bình của các thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống đại trực tràng là 65,1 với tỷ lệ nam/nữ = 1,5. Thống kê của Wolber [175], Adachi và cộng sự [15], và Muto [109] cùng kết luận tỷ lệ nam cao hơn nữ đối với các thương tổn tân sinh dạng phẳng.

Tại Việt Nam, tỷ lệ thương tổn tân sinh niêm mạc là 11,4% [11] hoặc có thể cao đến 52,2% [13]. Nghiên cứu của Võ Hồng Minh Công [3] trên 5596 bệnh nhân được nội soi đại tràng vì các lý do khác nhau cho tỷ lệ phát hiện thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng là 10,15%; có 49 thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống và dạng phẳng với tuổi trung bình là 49, nam gấp đôi so với nữ. Nghiên cứu khác [2] của cùng tác giả trên 102 trường hợp thương tổn niêm mạc kích thước trung bình trở lên cho kết quả 24,5% là dạng phẳng và không có cuống; trong đó nhóm tuổi 41 – 60 chiếm tỷ lệ cao nhất và tỷ lệ nam cao hơn đáng kể so với nữ.

Bùi Nhuận Quý [9] khảo sát trên 140 trường hợp thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng cho kết quả tuổi trung bình là 56,8; trong đó nam gấp 1,5 lần so với nữ. Tác giả này ghi nhận đa số thương tổn tân sinh đại trực tràng là tít 0-Is và tít 0-II (65% trường hợp).

Tại Bệnh viện Đại học Y Dược mỗi năm có hơn 9000 trường hợp được nội soi đại tràng bằng ống mềm. Tỷ lệ phát hiện thương tổn niêm mạc là 9,5%; trong đó có 4,4% thương tổn tân sinh niêm mạc tít 0-Is và tít 0-II được chỉ định cắt niêm mạc qua nội soi.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự về độ tuổi trung bình; nam chiếm tỷ lệ nhiều hơn nữ, 53,4% so với 46,7%, nhưng không có ý nghĩa thống kê; không khác biệt về độ loạn sản cao giữa các nhóm tuổi. Kết quả tương đương cũng được ghi nhận trong một thống kê trên 207 trường hợp thương tổn tân sinh dạng phẳng của Park [124] với độ tuổi trung bình 59,6 và tỷ lệ nam/nữ tương đương. Ngoài ra, Park cũng thống kê được tuổi trung bình của nhóm thương tổn phẳng cao hơn so với thương tổn có cuống (59,6 so với 57,1 tuổi); tỷ lệ phát hiện thương tổn tân sinh không cuống tăng dần theo tuổi.

Bảng 4.1: So sánh tuổi trung bình và giới tính

	Tuổi trung bình	Nam (%)
Bùi Nhuận Quý [9]	56,8	60,0
Mansoor I. [102]	65,1	61,3
Diebold M. D. [38]	62	71,4
Hurlstone D. [62]	61	54,0
Sanaka M. R. [135]	59	52,4
Chúng tôi	59	53,1

Về phân bố theo nhóm tuổi; kết quả của chúng tôi có đa số bệnh nhân ở nhóm tuổi 51-70 với tỷ lệ 63,5%; tương tự như kết quả của Bùi Nhuận Quý [9]. Các nghiên cứu khác của các tác giả Việt Nam như Nguyễn Duy Minh [11] và Nguyễn Thị Chín [1] cho kết quả tương tự nhưng được thống kê trên tất cả các dạng thương tổn.

Trong số 115 trường hợp được cắt niêm mạc qua nội soi của chúng tôi, đa số các bệnh nhân có tuổi từ 50 – 69, chiếm 53,5%. Nhóm bệnh nhân lớn tuổi có 21 trường hợp; đây là nhóm đối tượng có ý nghĩa đối với phương pháp điều trị xâm lấn tối thiểu.

Chỉ định nội soi đại tràng

Kỹ thuật nội soi đại tràng được phổ biến ngày càng nhiều. Đa số bệnh nhân có thương tổn tân sinh không cuống đại trực tràng được phát hiện qua nội soi chẩn đoán vì các triệu chứng đi tiêu có máu trong phân hay rối loạn tiêu hóa dưới.

Gorgun [50] thống kê trên đa số thương tổn tân sinh qua nội soi đại tràng do tầm soát ung thư (46%); yếu tố gia đình có u tân sinh chiếm 21%. Có 18% số thương tổn tân sinh niêm mạc trong nghiên cứu này trên các đối tượng có triệu chứng.

Nhiều thống kê ghi nhận tỷ lệ phát hiện thương tổn tân sinh qua nội soi đại tràng chủ yếu dựa trên các triệu chứng lâm sàng [38], [62], [130]. Bên cạnh đó cũng có một số nghiên cứu tỷ lệ thương tổn tân sinh dựa vào nội soi tầm soát ung thư [112], [124].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ định nội soi đại tràng chủ yếu cho các trường hợp rối loạn tiêu hóa dưới như: đau bụng, thay đổi thói quen đi tiêu hay tiêu phân có máu. Chúng tôi cũng có 13 trường hợp phát hiện thương tổn tân sinh qua nội soi đại tràng tầm soát trong tổng số 115 bệnh nhân có thương tổn niêm mạc.

Soetikno [151] thống kê được tỷ lệ chung của thương tổn tân sinh không cuống ở đối tượng được tầm soát và chẩn đoán là 5,84%. Tại Việt Nam, cho đến hiện tại; đa số các thương tổn tân sinh phát hiện qua nội soi đại tràng từ chỉ định nội soi cho các trường hợp có rối loạn thói quen đi tiêu, đau bụng hay tiêu máu. Do vậy, bên cạnh chỉ định cho các trường hợp có triệu chứng; tỷ lệ các thương tổn tân sinh niêm mạc phát hiện qua nội soi đại tràng sẽ cao hơn nếu nội soi đại tràng được mở rộng đến đối tượng tầm soát. Điều này cho thấy lợi ích của tầm soát và xử trí các thương tổn tân sinh tại niêm mạc đại trực tràng; góp phần giảm tỷ lệ ung thư đại trực tràng thể tiến triển.

4.2. Đặc điểm nội soi, mô bệnh học và các mối liên quan

4.2.1. Đặc điểm nội soi thương tổn tân sinh đại trực tràng

Theo y văn, đa số ung thư đại trực tràng phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng. Đối với các thương tổn tân sinh tại niêm mạc, vị trí phân bố cũng chiếm đa số ở đại tràng chậu hông và trực tràng [15], [104]. Nghiên cứu của các tác giả Mỹ từ năm 1959 [117] cho thấy xuất độ chung của thương tổn tân sinh đại trực tràng là 30% và sự phân bố có xu hướng chuyển từ đại tràng bên trái sang bên phải; tương tự như quan sát của các tác giả châu Âu đối với thương tổn u tuyến và ung thư thể tiến triển [69].

Từ khi được báo cáo lần đầu vào năm 1985 [109], các thương tổn tân sinh không cuống và dạng phẳng được phát hiện và nghiên cứu ngày càng nhiều. Không giống như thương tổn có cuống, nhiều tác giả cho rằng các thương tổn tân sinh không cuống và dạng phẳng có sự khác biệt về phân bố trên khung đại tràng; đặc biệt là tại các nước có nền kinh tế phát triển trong mười năm gần đây [96], [148].

Nhiều nghiên cứu thống kê được u tuyến phẳng phân bố đa số ở đại tràng phải như Jaramillo và cộng sự [73] với 64% trường hợp. Nghiên cứu khác của Parra [125] cho thấy đa số các thương tổn tân sinh không cuống (56,7%) phân bố ở đại tràng bên phải và có nguy cơ ung thư cao hơn hẳn so với thương tổn có cuống (13,3% so với 3,8%).

Hurlstone [62] kết luận đa số thương tổn tân sinh không cuống phân bố tại đại tràng phải (78,7%) với tỷ lệ loạn sản cao ở đại tràng phải cũng cao hơn (82%). 90% ung thư biểu mô dạng phẳng và lõm là ở đại tràng phải. Xu hướng này cũng được chia sẻ bởi nghiên cứu của Tsuda [161]; tác giả ghi nhận vị trí đại tràng bên phải có tỷ lệ ung thư biểu mô của thương tổn tân sinh cao hơn loại có cuống (40% so với 27,3%).

Rembacken [130] thống kê trên 1000 trường hợp polyp đại tràng cũng

nhận thấy đa số thương tổn có lõm trung tâm phân bố ở đại tràng bên phải và có tỷ lệ ung thư cao (75%).

Sự phân bố theo hướng ngược lại của các thương tổn tân sinh đại trực tràng được ghi nhận bởi Kim [86] trên 115 trường hợp thương tổn dạng phẳng kích thước lớn hơn 5mm có đa số phân bố tại trực tràng, thương tổn có kích thước trung bình phân bố rải đều khắp đại tràng; trong khi kích thước lớn phân bố chủ yếu tại đại tràng chậu hông và trực tràng. Ngoài ra, tác giả cũng kết luận rằng thương tổn ở đại tràng chậu hông và trực tràng có kích thước trung bình lớn hơn so với đại tràng bên phải (22,6mm so với 9,8mm). Nghiên cứu của Rajendra [129] cũng cho rằng đa số u tuyến phẳng có kích thước nhỏ hơn 5mm và phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng. Nghiên cứu của các tác giả từ Canada lại cho rằng các u tuyến phẳng phân bố rải đều khắp khung đại tràng [175]. Luigiano [97] ghi nhận sự phân bố thương tổn tân sinh đại trực tràng bằng nhau giữa tít 0-Is và tít 0-II trên các đoạn đại tràng khác nhau.

Xét về kích thước thương tổn, nghiên cứu của Park [124] thống kê được kích thước trung bình của nhóm u tuyến phẳng lớn hơn so với nhóm thương tổn có cuống (10,6mm so với 9,2mm). Gorgun [50] ghi nhận kích thước trung bình giữa thương tổn tít 0-Is và tít 0-II ($5,5 \pm 7,6$ mm so với $7,1 \pm 9,0$ mm). Tương tự với kết quả của Gorgun, trong 112 thương tổn tân sinh đại trực tràng của chúng tôi mặc dù kích thước lớn hơn nhưng không có sự khác biệt về kích thước trung bình giữa 2 nhóm thương tổn tít 0-I (15,3mm) và tít 0-II (16,2mm).

Tại Việt Nam, Nguyễn Sào Trung [13] cho rằng các thương tổn tân sinh niêm mạc tập trung chủ yếu ở trực tràng và đại tràng chậu hông (72,5%), thường hiện diện đơn độc (4/5 trường hợp); đa số có kích thước nhỏ hơn 10mm (74,4%), tỷ lệ có cuống và không cuống là ngang nhau.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ thương tổn tân sinh tít 0-Is

chiếm đa số (55,4%); đa số phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng với tỷ lệ 77,7%. Trong đó thương tổn tít 0-Is và tít 0-IIa+IIc cũng phân bố chiếm ưu thế ở đại tràng chậu hông và trực tràng (72,6% và 71,4%). Tuy vậy, vẫn có 18 thương tổn tân sinh (16,1%) phân bố ở đại tràng bên phải.

Bảng 4.2. Tỷ lệ phát hiện thương tổn tân sinh tít 0-II

	Tổng số thương tổn niêm mạc (N)	Thương tổn tít 0-II n (%)
Tsuda S. [161]	973	14 (1.4)
Hurlstone D. [62]	745	51 (6.8)
Soetikno R. M. [151]	1535	18 (1.2)
Rembacken B. J. [130]	446	4 (0.9)
Chúng tôi	892	12 (1,3)

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự một số tác giả về tỷ lệ phát hiện thương tổn tít 0-II, đây là nhóm thương tổn có tỷ lệ cao của độ loạn sản cao. Tuy nhiên, sự phân bố thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống và thương tổn phẳng của chúng tôi khác với đa số thống kê của các tác giả gần đây. Nếu xét về giả thuyết u tuyến-ung thư biểu mô tuyến thì sự phân bố trong thống kê này của chúng tôi phù hợp với tỷ lệ ung thư đại trực tràng ở nước ta là đa số phân bố ở đại tràng chậu hông và trực tràng.

4.2.2. Đặc điểm mô bệnh học của thương tổn tân sinh đại trực tràng

Xuất độ u tuyến thay đổi tùy theo quốc gia và theo xuất độ ung thư biểu mô đại trực tràng. Imperiale [66] báo cáo kết quả nội soi đại tràng tầm soát 906 trường hợp độ tuổi từ 40-49 có 3,5% u tuyến loạn sản cao hay ung thư biểu mô). Xuất độ u tuyến ở dân số trên 40 tuổi tại Mỹ và Châu Âu khoảng 30% [104].

Tại Việt Nam, Nguyễn Thúy Oanh [7] với công trình nghiên cứu chuyên sâu của mình đã thống kê được tỷ lệ u tuyến là 86,8% trên 226 trường

hợp thương tổn niêm mạc được phát hiện qua nội soi đại tràng tại bệnh viện Bình Dân và Bệnh viện Đại Học Y Dược. Nghiên cứu của Quách Trọng Đức [4] ghi nhận 89,8% tổng số thương tổn niêm mạc đại trực tràng là u tuyến. Tỷ lệ này theo thống kê tại Bệnh viện Bạch Mai [14] là 80% (257/322 trường hợp) và tại Bệnh viện Đại Học Y Huế [5] là 60% trên 55 trường hợp phát hiện

Tỷ lệ loạn sản cao của u tuyến nói chung là 24,7% [62]. Tỷ lệ này thay đổi tùy theo nghiên cứu. Tại các nước Phương Tây, tỷ lệ loạn sản cao quan sát được ở Anh [130] là 14% hay 18,9% theo nghiên cứu của Tsuda [161] và có thể lên đến 41% [175]. Tại Nhật Bản, xuất độ này thay đổi từ 8 – 61% tùy theo nghiên cứu [15], [109], [132]. Các thống kê này cho thấy tỷ lệ loạn sản cao có xu hướng cao hơn ở các tác giả Nhật Bản so với các tác giả Phương Tây.

Muto và Sawada [110] lần đầu tiên báo cáo về u tuyến phẳng vào năm 1983 cho thấy tỷ lệ loạn sản cao của thương tổn phẳng kích thước nhỏ hơn 10mm là 42,4%. Sau đó các thương tổn tít 0-II ở đại trực tràng bắt đầu được lưu ý và nghiên cứu nhiều tại Nhật Bản, Hàn Quốc cũng như các nước Phương Tây. So sánh về tỷ lệ loạn sản cao, Wolber [175] nhận thấy rằng tỷ lệ thương tổn có độ loạn sản cao ở nhóm thương tổn tân sinh tít 0-Is và tít 0-II cao gấp 10 lần so với nhóm có cuống (41% so với 4%).

Nghiên cứu khác của Nguyễn Thúy Oanh [8] khảo sát kỹ thuật cắt polyp qua nội soi ống mềm trên 40 trường hợp có tiền sử gia đình có ung thư đại trực tràng cho thấy tỷ lệ loạn sản cao trong các thương tổn u tuyến ống-nhánh là 30,8%.

Bên cạnh các thương tổn loạn sản cao, tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến trong số các thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng là yếu tố quan trọng trong quá trình chẩn đoán và điều trị cũng như củng cố giả thuyết u tuyến-ung thư biểu mô tuyến. Diebold [38] khảo sát trên các u tân sinh đại trực tràng nhận thấy tỷ lệ loạn sản cao là 12% và ung thư biểu mô của thương tổn dạng phẳng

là 2%. Nghiên cứu của Jaramillo và cộng sự [73] cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu khác của Rembacken [130] cũng cho thấy tỷ lệ ung thư của thương tổn tủy 0-II là 3,2% so với 0,9% của thương tổn tủy 0-I; tỷ lệ thương tổn có loạn sản cao và ung thư xâm lấn dưới niêm của các thương tổn lõm trung tâm lên đến 50%.

Nghiên cứu chúng tôi có 50 trong số 112 thương tổn tân sinh là loạn sản cao với tỷ lệ 44,6%, tương tự như thống kê của Wolber [175] và Muto [110]. Với điều kiện cụ thể tại cơ sở nghiên cứu của chúng tôi, các thương tổn ung thư tại lớp biểu mô sẽ được chỉ định điều trị bổ sung ở mức độ triệt để hơn nên không được chọn vào nhóm nghiên cứu. Do đó chúng tôi không có đủ dữ kiện để so sánh, đánh giá. Mặc dù hạn chế bởi sự thiếu vắng số liệu ung thư biểu mô của thương tổn tân sinh; kết quả của chúng tôi cũng giúp khẳng định tỷ lệ cao của độ loạn sản cao của thương tổn tân sinh niêm mạc ở đại trực tràng.

Ngoài thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống và dạng phẳng, nội soi đại tràng còn phát hiện có nhiều thương tổn niêm mạc ở đại trực tràng. Các trường này có ít nhất 1 thương tổn có độ loạn sản cao với tỷ lệ cao hơn các trường hợp 1 thương tổn đơn độc (13,8% so với 7,3%); đa số là thương tổn dạng u tuyến nhánh (60%) có độ loạn sản cao [104]. Nghiên cứu của chúng tôi có 44,2% trường hợp có từ 2 thương tổn trở lên; tuy nhiên kết quả mô bệnh học có độ loạn tương đương hay thấp hơn so với thương tổn tân sinh, không làm tăng thêm nguy cơ ác tính.

U tuyến răng cưa

Từ mô tả đầu tiên của Urbanski [166] và sau đó là Longacre và Fenoglio-Preiser [95]; hình ảnh mô học u tuyến răng cưa dành được sự quan tâm ngày càng nhiều với xuất độ chung khoảng 1,3 - 7%. Chandra [31] nghiên cứu trên 4536 thương tổn niêm mạc từ 1096 bệnh nhân cho tỷ lệ u tuyến răng cưa 2%; trong đó đa số phân bố tại đại tràng chậu hông (33%) và trực tràng

(20%). Tỷ lệ ung thư biểu mô của u tuyến răng cưa là 6,4%. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của một loại thương tổn tiềm năng ung thư của đại trực tràng.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 thương tổn có hình ảnh mô học u tuyến răng cưa. 3 thương tổn này đều là thương tổn tít 0-Is, không có hình ảnh loạn sản, kích thước từ 11-20mm. Điều này nói lên sự hiện hữu của u tuyến răng cưa, thương tổn có tiềm năng ung thư, trong quần thể các thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng nhưng do số lượng ít nên không đủ để phân tích các yếu tố nguy cơ.



Hình 4.1: Hình ảnh nội soi u tuyến răng cưa tít 0-Is

“Nguồn: Nguyễn Thanh D., Số hồ sơ: N13-0165547”.

4.2.3. Liên quan giữa hình ảnh nội soi và độ loạn sản

Giả thuyết u tuyến-ung thư biểu mô tuyến cho rằng đa số các ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng xuất phát từ các thương tổn tân sinh niêm mạc có cường hoặc không cường. Trên cơ sở đồng thuận giữa các tác giả Phương Tây và Nhật Bản trong đánh giá hình ảnh nội soi và mô học các thương tổn đại trực tràng [92], [142]; nhiều thống kê khảo sát tỷ lệ loạn sản cao và ung thư biểu mô tuyến trong số các thương tổn tân sinh ở đại trực tràng.

Một nghiên cứu quốc gia của Mỹ [118] về thương tổn niêm mạc đại trực tràng được khảo sát qua nội soi 933 trường hợp đã kết luận không có sự

khác biệt về độ loạn sản cao và ung thư xâm lấn giữa thương tổn tủy 0-1p và các phân loại còn lại của đại trực tràng. Nghiên cứu khác của Diebold [38] cũng kết luận tỷ lệ ung thư biểu mô được phát hiện ở thương tổn tủy 0-II và tủy 0-1p tương tự nhau.

Nghiên cứu khác về thương tổn phẳng của Park [124] cho thấy tỷ lệ loạn sản cao và ung thư sớm chiếm tỷ lệ tương đối thấp (5,4%); tác giả kết luận không có mối liên quan giữa giới tính hay độ loạn sản cao với hình ảnh nội soi. Đối với các thương tổn phẳng có lõm ở trung tâm (tủy 0-IIa+IIc), Kim [86] khẳng định không có sự khác biệt về tỷ lệ loạn sản cao và ung thư biểu mô giữa thương tổn phẳng có lõm trung tâm so với các dạng còn lại.

Ở chiều hướng ngược lại được chia sẻ bởi đa số các tác giả, khởi đầu với nghiên cứu từ Nhật Bản của Muto [109] cho kết quả tỷ lệ cao của loạn sản cao của các thương tổn có lõm trung tâm đã cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa thương tổn tân sinh không cuồng với có cuồng về nguy cơ hóa ác. Về sau, nhờ sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán, các thương tổn tân sinh không cuồng được phát hiện ngày càng nhiều. Saitoh [134] cho rằng tỷ lệ u tuyến, độ loạn sản cao ở thương tổn phẳng và lõm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thương tổn có cuồng ở đại trực tràng; đặc biệt tất cả các thương tổn có hình ảnh mô học ung thư biểu mô tại lớp niêm mạc đều là thương tổn phẳng.

Sở dĩ có sự khác biệt này là do nhận định hình dạng thương tổn qua nội soi; theo đó thương tổn tủy 0-Is theo đánh giá của các tác giả Châu Âu lại được xem như tủy 0-IIa theo các tác giả Nhật Bản. Bên cạnh đó cũng có một vài khác biệt trong cách đánh giá mô học loạn sản cao theo các tác giả Châu Âu có thể được xem như ung thư tại biểu mô theo các tác giả Nhật Bản. Chúng tôi phân biệt thương tổn tủy 0-Is với 0-IIa dựa vào so sánh chiều cao với đường kính của thương tổn theo bảng phân loại Paris dựa trên nền tảng phân loại của các tác giả Nhật Bản, và phân loại mô học dựa theo phân loại của Tổ chức Y

tế thể giới nên có tỷ lệ loạn sản cao tương đồng với các tác giả Nhật Bản.

Trong số 108 thương tổn tân sinh niêm mạc có loạn sản của chúng tôi, tỷ lệ độ loạn sản cao tít 0-II chiếm 60% (30/50 thương tổn). Kết quả này tương tự với một số thống kê khác [15], [109], [175]. Chúng tôi cũng có tỷ lệ thấp hơn của độ loạn sản cao ở thương tổn tít 0-I (34%), tương tự như thống kê của Tsuda [161] và các nghiên cứu khác.

Bảng 4.3: So sánh tỷ lệ loạn sản cao ở các thương tổn tít 0-II

	Số lượng	Độ loạn sản	
		Thấp	Cao
Muto và CS [109]	33	19	14 (42%)
Adachi và CS [15]	118	101	17 (14%)
Karita và CS [78]	27	14	13 (48%)
Mitooka và CS [105]	37	32	5 (14%)
Hurlstone và CS [62]	267	201	66 (25%)
Chúng tôi	50	20	30 (60,0%)

So sánh tỷ lệ độ loạn sản, đặc biệt với độ loạn sản cao (Bảng 4.3). Với thương tổn có kích thước từ 10mm trở lên, nghiên cứu của chúng có tỷ lệ cao của độ loạn sản cao so với các tác giả khác, có lẽ do thống kê của các tác giả nêu trên bao gồm cả những thương tổn có kích thước nhỏ hơn 10mm.

Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ loạn sản cao lên đến 78,5% ở các thương tổn phẳng có lõm trung tâm (11/14 thương tổn), cao hơn tỷ lệ 61,2% theo thống kê 174 thương tổn tít 0-IIa+IIc của Matsuda [103]. Quan trọng hơn, phân tích thống kê của chúng tôi cũng xác định được sự liên quan giữa độ loạn sản với hình dạng nội soi của thương tổn tân sinh niêm mạc ($p = 0,004$); trong đó tỷ lệ cao của độ loạn sản cao ở thương tổn tít 0-IIa và 0-

IIa+IIc. Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác [109], [134].

Từ các kết quả trên, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu khác về tỷ lệ cao của độ mô bệnh học loạn sản cao ở các thương tổn tổn týp 0-II so với týp 0-I. Điều này nói lên được nguy cơ cao của ung thư của các thương tổn tân sinh dạng phẳng đại trực tràng.

Xét về tỷ lệ ung thư biểu mô ở các thương tổn tân sinh niêm mạc, nghiên cứu của Tsuda [161] có tỷ lệ 7,3%, 12,8% và 37,5% độ loạn sản cao trong các thương tổn týp 0-I, týp 0-IIa và 0-IIa+IIc. Tác giả Tsuda cũng ghi nhận tỷ lệ ung thư biểu mô ở thương tổn tân sinh không cường cao hơn so với có cường (7,7% so với 1,1%).

Nghiên cứu khác của Matsuda [103] thống kê trên 2167 thương tổn tân sinh niêm mạc không cường cho thấy tỷ lệ loạn sản cao và ung thư xâm lấn lớp dưới niêm mạc 18,9%. Tác giả cũng kết luận mặc dù xuất độ thấp (2,7%), nhưng thương tổn có hình ảnh lõm trung tâm có tỷ lệ loạn sản cao và ung thư xâm lấn dưới niêm cao hơn có ý nghĩa khi so với các nhóm khác. Tỷ lệ cao ung thư biểu mô ở thương tổn có lõm trung tâm (33,3%) cũng được ghi nhận trong nghiên cứu đến từ nước Mỹ của Soetikno [151]. Kết quả tương tự trong nghiên cứu của Goto và Oda [51] khảo sát nội soi đại tràng trên số lượng lớn trên 14817 trường hợp cho kết quả 27,4% ung thư biểu mô tuyến trong số các thương tổn tân sinh dạng lõm.

Với điều kiện cơ sở tiến hành nghiên cứu chưa thể đánh giá mức độ xâm lấn vào lớp dưới niêm mạc cũng như khảo sát di căn hạch; trên thực tế có một số ít trường hợp thương tổn ung thư tại niêm mạc được loại bỏ được bằng kỹ thuật cắt niêm mạc. Tuy nhiên, các trường hợp này tiếp tục được điều trị bằng phẫu thuật cắt đoạn đại tràng để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn mô ung thư. Kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm đối với các thương tổn ung thư niêm mạc trong tình huống này không được xem như là phương pháp điều trị.

Do đó, số liệu nhận vào nghiên cứu của chúng tôi không bao gồm những thương tổn ung thư biểu mô tuyến. Đây là điểm hạn chế của nghiên cứu này do không có dữ kiện toàn diện hơn để đánh giá các thương tổn tân sinh không cưỡng đại trực tràng.

4.2.4. Liên quan giữa kích thước và độ loạn sản

Theo y văn, thương tổn tân sinh niêm mạc ống tiêu hóa có kích thước càng lớn thì sẽ có khả năng ác tính cao. Một trong những thống kê đầu tiên với số lượng lớn thương tổn niêm mạc được phát hiện qua nội soi đại tràng cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô có kích thước lớn hơn 20mm cao hơn đáng kể so với nhóm nhỏ hơn 10mm (46% so với 1,3%) [107].

Nguyễn Sào Trung [13] thống kê được tỷ lệ u tuyến ống/ tuyến ống-nhánh ở thương tổn có kích thước nhỏ là 10:1 trong khi với kích thước trung bình là 1:1. Tác giả kết luận kích thước càng lớn thì khả năng mô học u tuyến ống-nhánh càng cao; tuy nhiên tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến không có sự khác biệt giữa kích thước trung bình và lớn. Nghiên cứu của Bùi Nhuận Quý [9] ghi nhận thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng kích thước ≥ 20 mm có tỷ lệ 100% là dạng tuyến nhánh và kích thước thương tổn càng lớn thì càng nhiều khả năng là tuyến nhánh, càng dễ có nguy cơ ung thư. Tương tự với kết quả này, Quách Trọng Đức [4] cũng ghi nhận tỷ lệ cao của độ loạn sản cao của u tuyến với kích thước lớn hơn 20mm là 87,5%.

Nghiên cứu của chúng tôi có 108 thương tổn tân sinh loạn sản kích thước từ 10mm trở lên; đa số thương tổn có hình ảnh nội soi tít 0-Is. Tỷ lệ độ loạn cao của nhóm thương tổn kích thước lớn và khổng lồ (26/42 thương tổn) cao hơn hẳn so với nhóm kích thước trung bình (25/66 thương tổn): 61,9% so với 37,9%.

Mối liên quan giữa kích thước và tỷ lệ loạn sản cao cũng được chia sẻ bởi các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và bệnh học của thương tổn tân sinh

từ các tác giả khác [38], [103], [161]. Park [124] ghi nhận tỷ lệ độ mô bệnh học tiến triển tăng dần theo kích thước, từ 2,7% ở kích thước nhỏ lên 11,7% ở kích thước trung bình. Tại Hàn Quốc, nghiên cứu của Kim và cộng sự [86] khảo sát kích thước trung bình của u tuyến ống nhỏ hơn so với u tuyến nhánh hay ung thư biểu mô tuyến (8,8mm so với 25,9mm). Kích thước trung bình của thương tổn có độ loạn sản thấp, độ loạn sản cao và ung thư tại biểu mô lần lượt là $12,06 \pm 11,2\text{mm}$, $25,26 \pm 13,9\text{mm}$ và $30,86 \pm 13,3\text{mm}$. Tỷ lệ loạn sản cao và ung thư biểu mô tuyến của thương tổn phẳng kích thước trung bình trở lên là 44,8%. Tác giả kết luận rằng kích thước lớn của thương tổn là yếu tố có liên quan với độ loạn sản cao và ung thư biểu mô tuyến. Ngoài ra, kích thước trung bình của thương tổn nếu kèm với hình ảnh lõm trung tâm sẽ là các yếu tố làm tăng nguy cơ u tân sinh thể tiến triển với tỷ lệ 67% [90].

Qua tham khảo trên, kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Kim [86] về độ chênh lệch về kích thước trung bình giữa độ loạn sản cao và loạn sản thấp. Với kết luận kích thước thương tổn có liên quan thuận với tỷ lệ độ loạn sản cao, chúng tôi cũng ghi nhận được sự tương đồng với các tác giả khác [38], [103], [124], [161].

4.2.5. Liên quan giữa vị trí thương tổn và độ loạn sản

Đa số các thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng được phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng. Tuy nhiên kể từ khi các thương tổn tân sinh không cưỡng được phát hiện ngày càng nhiều, tỷ lệ cao của các thương tổn tân sinh đặc biệt là u tuyến phẳng phân bố ở đại tràng bên phải với tỷ lệ loạn sản cao và ung thư biểu mô cao hơn so với đại tràng bên trái. Thống kê của Hurlstone [62] cho thấy đa số u tuyến phẳng phân bố ở đại tràng bên phải và độ loạn sản cao cũng cao hơn ở đại tràng phải so với bên trái (82% so với 66%). Xét về tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến ở đại tràng bên phải, Tsuda [161] kết luận tít 0-II cao

hơn tít 0-I (40% so với 27,3%). Ngoài ra, nghiên cứu của Park [124] dùng phân tích đa biến đã nhấn mạnh đến kích thước trung bình và vị trí đại tràng bên trái mới là yếu tố có ý nghĩa làm tăng tỷ lệ ung thư biểu mô.

Khác với các tác giả Hurltone và Tsuda, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ loạn sản cao giống nhau ở các đoạn đại-trực tràng. Đa số trong 108 thương tổn tân sinh có loạn sản trong nghiên cứu này phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng. Số lượng các trường hợp có độ loạn sản cao tại đây nhiều hơn các phần còn lại của đại tràng; ngay cả với các thương tổn phẳng. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa độ loạn sản cao và sự phân bố trên các đoạn đại trực tràng ($p = 0,538$) của các thương tổn. đây là kết quả khác biệt của chúng tôi với một số tác giả.

4.3. Kết quả kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi

4.3.1. Dấu hiệu nâng lên của thương tổn

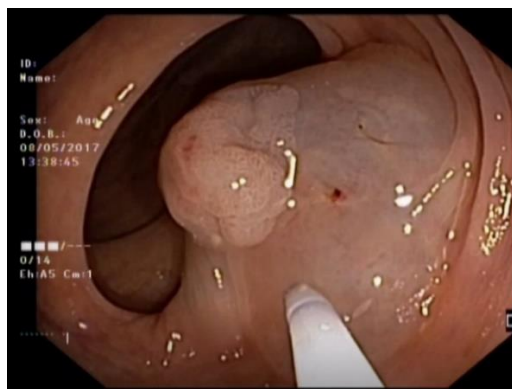
Kể từ khi phát triển kỹ thuật cắt niêm mạc, hình ảnh nâng lên của thương tổn là dấu hiệu tin cậy cho kỹ thuật cắt niêm mạc. Uno [164] là người đầu tiên đưa ra khái niệm dấu hiệu không nâng lên khi tiêm phòng dưới niêm để dựa vào đó đánh giá tính khả thi của kỹ thuật cắt niêm mạc. Tác giả cho rằng vị trí tốt nhất để tiêm phòng là cách bờ thương tổn 2mm để tránh các trường hợp âm tính giả. Đồng thời tác giả cũng khuyến cáo dấu hiệu không nâng lên dương tính giả ở các thương tổn đã được sinh thiết hay thực hiện loại bỏ trước đó.

Kết quả nghiên cứu của Ishiguro [70] cho thấy tỷ lệ nâng lên của thương tổn từ 93,5% giảm còn 65,6% đối với các trường hợp ung thư niêm mạc đại tràng xâm lấn phần nông đến phần trung gian của lớp dưới niêm mạc. Tác giả kết luận rằng khoảng cách từ đáy thương tổn đến lớp cơ từ 1000 μ m trở lên là đảm bảo cho thương tổn được nâng lên hoàn toàn khi tiêm phòng dưới niêm.

Với đặc tính không xâm lấn của u tuyến, tất cả các thương tổn tân sinh niêm mạc trong nghiên cứu này được nâng lên hoàn toàn sau tiêm phòng dưới niêm ở lần đầu tiên.

Về kỹ thuật tiêm phòng dưới niêm, một số tác giả đề nghị kỹ thuật vừa bơm dung dịch vừa rút nhẹ kim tiêm để đạt được độ nâng lên tốt nhất của thương tổn [74], [150]. Chúng tôi có áp dụng kỹ thuật này trong giai đoạn sau của nghiên cứu và thấy được hiệu quả nâng lên của thương tổn được tốt hơn, nhanh hơn; một số trường hợp chảy máu từ vị trí chân kim tiêm phòng do tổn thương mạch máu dưới niêm. Tuy nhiên, các trường hợp này đều tự ngưng chảy máu sau thời gian ngắn, không ảnh hưởng đến thủ thuật.

Bên cạnh lý do xâm lấn của ung thư, một số yếu tố cũng ảnh hưởng đến sự nâng lên của thương tổn. Nghiên cứu của Uno [164] có 1 thương tổn u tuyến không thể nâng lên do đã được sinh thiết trước đó. Chia sẻ quan điểm này, Rembacken [131] và Gomez [49] cho rằng việc sinh thiết thương tổn sẽ tạo ra phản ứng mô làm tăng sinh mô sợi, ảnh hưởng đến sự nâng lên của thương tổn khi tiêm phòng dưới niêm. Điều này gây khó khăn trong việc nhận định có hay không xâm lấn lớp dưới niêm của thương tổn niêm mạc.



Hình 4.2: Hình ảnh độ nâng lên của thương tổn tương ứng với độ nâng lên của phần niêm mạc kế bên

“Nguồn: Bùi Thị C., Số hồ sơ: N16-0103078”.

4.3.2. Dung dịch tiêm phòng dưới niêm mạc:

Đa số các nghiên cứu đều sử dụng dung dịch nước muối sinh lý pha với Adrenaline nồng độ thấp. Các tác giả đề nghị pha nước muối sinh lý với xanh methylen để làm tăng độ tương phản giữa thương tổn và niêm mạc bình thường xung quanh. Inoue [67] nhận thấy nước muối sinh lý được hấp thu phần lớn sau khi được chích vào lớp dưới niêm mạc 5 phút.

Chúng tôi sử dụng dung dịch nước muối sinh lý kèm với Adrenaline với nồng độ 1/10.000, có thể pha với dung dịch xanh methylen khi thực hiện tiêm phòng dưới niêm mạc. Tất cả các trường hợp đều đạt được mục đích nâng thương tổn.

Lượng dung dịch cần dùng để tiêm phòng dưới niêm khoảng 2 – 10ml [131] hoặc có thể nhiều hơn tùy thuộc vào kích thước thương tổn, kỹ thuật cắt niêm mạc. Chúng tôi thường sử dụng khoảng 10 – 15ml để thực hiện tiêm phòng dưới niêm mạc.

Trong những trường hợp thương tổn có kích thước lớn hay vị trí khó, thời gian thực hiện thủ thuật thường kéo dài. Để làm chậm quá trình hấp thu và khuếch tán của dung dịch tiêm phòng, một số dung dịch ưu trương được sử dụng tiêm phòng dưới niêm như Dextrose 50% pha với glycerol hay dung dịch hyaluronic acid [40], [165], [176]. Kishihara [87] cho rằng dùng sodium hyaluronate tiêm phòng dưới niêm sẽ kéo dài thời gian phòng của niêm mạc gấp đôi so với dùng nước muối sinh lý.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng nước muối sinh lý pha Adrenaline và xanh methylene để tiêm phòng dưới niêm. Do vậy trong những trường hợp thương tổn vị trí khó hay kích thước lớn cần thời gian kéo dài, đặc biệt là các trường hợp phải cắt mảnh niêm mạc, chúng tôi phải thực hiện tiêm phòng dưới niêm nhiều lần để duy trì độ nâng lên của thương tổn.

4.4. Tỷ lệ thành công và các yếu tố ảnh hưởng

4.4.1. Tỷ lệ thành công kỹ thuật cắt niêm mạc

Với các tổn thương sinh niêm mạc không cuống đại trực tràng, loại trừ các trường hợp ung thư biểu mô do không đủ điều kiện đánh giá xâm lấn tại chỗ và di căn hạch. Nghiên cứu này áp dụng kỹ thuật cắt niêm mạc tiêu chuẩn: tiêm phòng dưới niêm và dùng thông lọng cắt trọn hay cắt mảnh niêm mạc.

Chúng tôi thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc trên 112 thương tổn sinh niêm mạc đại trực tràng; trong đó có 94 thương tổn được cắt trọn 1 lần (84%). Tỷ lệ thành công kỹ thuật là 96% (108/112 trường hợp). So sánh với Arebi [18] thực hiện cắt niêm mạc cho các thương tổn kích thước lớn với tỷ lệ loại bỏ hoàn toàn thương tổn là 95,6%. Đặc biệt, nghiên cứu của Iishi [65] thực hiện cắt niêm mạc cho 56 trường hợp thương tổn sinh đại trực tràng có kích thước từ 20mm trở lên cho tỷ lệ loại bỏ hoàn toàn thương tổn lên đến 100%.

Nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp thương tổn tếp 0-IIa kích thước 22mm ở đại tràng chậu hông; xảy ra chảy máu sau cắt mảnh niêm mạc đầu tiên. Thủ thuật cầm máu làm thay đổi hình dạng cấu trúc, không thể hoàn tất cắt niêm mạc do không xác định rõ phần thương tổn còn lại. Mặc dù xuất phát từ tai biến chảy máu; tuy nhiên trường hợp này được xem như thất bại về kỹ thuật, được cắt niêm mạc thành công lần 2 sau 2 tuần.

Một số thay đổi về kỹ thuật cũng được áp dụng, Borjes [27] và Rembacken [131] thực hiện kỹ thuật cắt niêm mạc sử dụng 2 kênh để vừa kéo vừa bắt thương tổn bằng thông lọng. Tuy nhiên kỹ thuật này có tỷ lệ thủng đại tràng cao và ống soi đặc biệt nên ít được phổ biến. Tác giả còn cho rằng điểm bất lợi này cũng tương tự như khi áp dụng kỹ thuật cắt niêm mạc có sử dụng “mũi chụp” và hút thương tổn. Nghiên cứu khác của Bergmann [22] dùng dụng cụ đốt điện có bọc sứ ở đầu để cắt niêm mạc theo chu vi polyp, sau đó loại bỏ thương tổn theo cách thức cắt niêm mạc tiêu chuẩn. Đây là phương pháp chủ

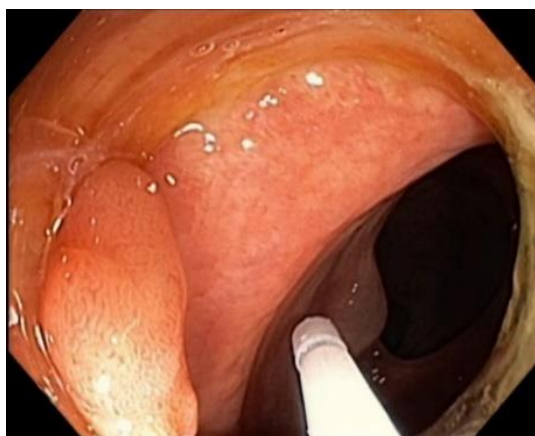
động tạo ra bờ an toàn về mô học ở rìa bệnh phẩm; tuy nhiên cần sử dụng dao IT để thực hiện đường cắt niêm mạc để tránh xuyên lan sâu.

So sánh về tỷ lệ thành công kỹ thuật cắt niêm mạc được thể hiện trong bảng 4.4 như sau:

Bảng 4.4: So sánh tỷ lệ thành công kỹ thuật cắt niêm mạc

	Kích thước trung bình (mm)	Tỷ lệ thành công (%)
Yokota [178]	20,2	86%
Su và CS [153]	19.4 ± 10.3	85,7%
Bergmann [22]	25,4	94%
Arebi [18]	32,5	95,4%
Bories [27]	27,5	98,1%
Iishi [65]	24,5	100%
Chúng tôi	15,9 ± 5,0	96%

Sở dĩ kết quả của chúng tôi có tỷ lệ cao các thương tổn được loại bỏ triệt để trong lần đầu là do không nhận vào nghiên cứu những trường hợp thương tổn ung thư biểu mô nên tất cả các thương tổn đều đáp ứng yêu cầu kỹ thuật về độ nâng lên của thương tổn khi tiêm phồng dưới niêm. Hơn nữa, kích thước trung bình các thương tổn của chúng tôi là 15,9mm; nhỏ hơn so với các tác giả khác. Có lẽ đây là yếu tố thuận lợi quan trọng của tỷ lệ này.



Hình 4.3: Thương tổn nắp sau nếp niêm mạc, được tiếp cận với sự trợ giúp của “mũi chụp”

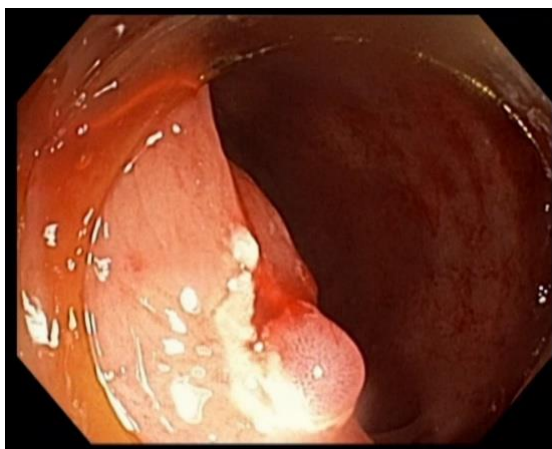
“*Nguồn: Phạm Văn T., Số hồ sơ: N15-0312946*”.

Theo đa số nghiên cứu, thời gian trung bình của kỹ thuật là 25 – 45 phút [42], [74], [145]. Hurlstone [62] thực hiện cắt niêm mạc cho 458 thương tổn phẳng đại trực tràng với thời gian trung bình 37 phút (16 – 70p). Chúng tôi thực hiện cắt trọn niêm mạc cho 94 thương tổn với thời gian trung bình $30,8 \pm 0,62$ phút (25 – 55 phút) và cắt mảnh niêm mạc cho 18 thương tổn với thời gian trung bình $49,7 \pm 1,41$ phút (43 – 65 phút); không có sự khác biệt đáng kể về thời gian so với các nghiên cứu khác.

Chúng tôi có 60 trường hợp được thực hiện cắt niêm mạc qua nội soi đại tràng với phương pháp gây mê đường tĩnh mạch. Bên cạnh 53 trường hợp cắt niêm mạc qua nội soi không cần gây mê, chúng tôi có 2 trường hợp phải chuyển phương pháp vô cảm mê tĩnh mạch. Đau là triệu chứng có thể làm ảnh hưởng đến sự hợp tác của bệnh nhân.

Đánh giá tính triệt để về mặt mô bệnh học; Bergmann [22] cho rằng kỹ thuật cắt niêm được xem như loại bỏ hoàn toàn thương tổn khi không tìm thấy tế bào u ở khoảng cách 0,5mm tính từ mép thương tổn trong trường hợp cắt trọn hay không thấy hình ảnh u tuyến ở mép vết cắt trên thành đại tràng. Tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn thương tổn đạt 94% trong cả nhóm cắt trọn hay cắt mảnh niêm

mạc.



Hình 4.4: Cắt mảnh niêm mạc với sự trợ giúp của “mũ chụp”

“*Nguồn: Phạm Văn T., Số hồ sơ: N15-0312946*”.

Theo Yokota [178], thương tổn được xem như loại bỏ hoàn toàn khi có ít nhất 1 ống tuyến không loạn sản giữa hốc tuyến có loạn sản với mép vết cắt và không có hốc tuyến loạn sản ở đáy vết cắt.

Bories [27] xác định kỹ thuật cắt hoàn toàn thương tổn khi thấy niêm mạc quanh vết cắt bình thường và nhìn thấy mô cơ ở đáy vết cắt. Có thể thực hiện nội soi cắt niêm mạc lần hai sau 2 ngày nếu còn lại mô u. Về mặt mô bệnh học, kỹ thuật được xác định thành công khi không còn mô u tại vị trí 0,5mm ở mép thương tổn được cắt ra. Tỷ lệ thành công về mặt kỹ thuật là 98%.

Đa số thương tổn trong nghiên cứu này có kích thước trung bình với đường kính mảnh niêm mạc là $16,7 \pm 3,7$ mm, mảnh niêm mạc lớn nhất được ghi nhận là 27mm. Chúng tôi thực hiện cắt niêm mạc sau khi đã đánh dấu theo chu vi vết cắt dự kiến, cách rìa thương tổn 2mm. Mảnh niêm mạc được kiểm tra lại bằng quan sát nội soi và vi thể thấy được cấu trúc tuyến và mô niêm mạc bình thường ở rìa thương tổn. Đối với 18 trường hợp cắt mảnh niêm mạc, mép vết cắt được đánh giá kỹ sạch mô u về nội soi; tuy nhiên các trường hợp này khó đánh giá chính xác bờ phẫu thuật của bệnh phẩm.

Với các trường hợp còn lại mô u ở mép vết cắt sau cắt niêm mạc, các

tác giả đều loại bỏ bằng kỹ thuật đốt Plasma argon. Chúng tôi cố gắng cắt bằng thông lòng mô u còn lại ở mép vết cắt. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kỹ thuật cắt niêm mạc có thể loại bỏ được hoàn toàn các thương tổn tân sinh đại trực tràng có kích thước trung bình trở lên.

4.4.2. Vị trí thương tổn và kỹ thuật cắt niêm mạc

Nghiên cứu của nhiều tác giả không xác định mối liên hệ giữa phương pháp cắt niêm mạc hay tỷ lệ loại bỏ triệt để với phân bố thương tổn ở đại trực tràng [46], [153]. Serrano có 7/140 trường hợp (5%) không thể thực hiện cắt niêm mạc trong lần đầu do thương tổn ở vị trí khó tiếp cận.

Với đa số u tuyến và ung thư sớm được cắt mảnh niêm mạc, Iishi [65] kết luận rằng tỷ lệ cắt bỏ hoàn toàn thương tổn không liên quan đến vị trí, kích thước hay phân loại mô bệnh học.

Nghiên cứu của chúng tôi kết luận không có mối liên hệ giữa phân bố thương tổn trên đại trực tràng với phương pháp cắt niêm mạc ($p = 0,838$), tương tự với các tác giả khác [65], [153]. Chúng tôi có một tỷ lệ nhất định (5 trường hợp) các thương tổn nằm ngay sau chỗ tiếp giáp các đoạn đại tràng như đại tràng góc gan và góc lách. Nhờ sử dụng “mũ chụp”, chúng tôi tiếp cận và thực hiện kỹ thuật tiêm phòng cũng như cắt niêm mạc thành công. Tuy nhiên, đây là các vị trí khó về mặt kỹ thuật. Thương tổn ở các vị trí này thường được thực hiện theo phương pháp cắt mảnh niêm mạc do gặp khó khăn về mặt thao tác đặt thông lòng. Kỹ thuật này cũng được áp dụng bởi Yoshikane [179] cho những thương tổn nằm khuất sau nếp niêm mạc.

4.4.3. Kích thước thương tổn và kỹ thuật cắt niêm mạc

Về mặt kỹ thuật, kích thước thương tổn là yếu tố quan trọng tác động đến sự thành công cũng như biến chứng của cắt niêm mạc qua nội soi. Nhiều

tác giả đã khẳng định ưu thế của kỹ thuật cắt trọn niêm mạc cho các thương tổn có kích thước trung bình [22], [64], [75], [153].

Bories [27] kết luận tỷ lệ cắt trọn niêm mạc là 73,1% cho các thương tổn kích thước đến 30mm so với 15,4% cho các thương tổn lớn hơn 30mm. Tác giả cũng cho rằng với phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi, tỷ lệ thành công của kỹ thuật liên quan đến kích thước và độ xâm lấn sâu của thương tổn. Nghiên cứu khác của Lim và cộng sự [94] rút ra kết luận sự gia tăng kích thước thương tổn tỷ lệ thuận với tỷ lệ biến chứng. Tác giả cũng lưu ý rằng phải rất thận trọng với thương tổn có kích thước 35mm trở lên. Ferrara [42] thực hiện cắt trọn niêm mạc áp dụng cho thương tổn có kích thước lớn với tỷ lệ thành công 63,9%, cắt mảnh niêm mạc cho thương tổn có kích thước không lồ.

Bảng 4.5: So sánh tỷ lệ thương tổn tân sinh được cắt trọn niêm mạc theo kích thước

	Trung bình	Lớn	Không lồ
Su [153]	99/99 (100%)	4/28 (14,3%)	0/22 (0%)
Bergmann [22]	30/32 (94%)	12/17 (71%)	0/22 (0%)
Ferrara [42]		76/119 (63,9%)	3/58 (5,2%)
Luigiano [97]		65/113 (57,5%)	0/35 (0%)
Serrano [145]	76/112 (67,8%)	3/18 (16,7%)	0/10 (0%)
Chúng tôi	66/69 (95,6%)	27/40 (67,5%)	1/3 (33,3%)

Nghiên cứu của chúng tôi gồm phần lớn là thương tổn có kích thước trung bình và lớn, kích thước trung bình các thương tổn tân sinh được cắt trọn và cắt mảnh niêm mạc là $14,9 \pm 4,4\text{mm}$ và $21,7 \pm 4,5\text{mm}$. Hầu hết các thương tổn kích thước trung bình được cắt trọn niêm mạc (95,6%), kích thước không lồ được cắt mảnh niêm mạc. Mặc dù hình ảnh nâng lên của thương tổn là đầy

đủ, việc cố gắng thực hiện cắt trọn niêm mạc cho thương tổn kích thước lớn dễ dẫn đến nguy cơ thủng đại tràng. Kích thước đến 20mm là ngưỡng có tỷ lệ kỹ thuật cắt trọn niêm mạc rất cao trong nghiên cứu của chúng tôi. So sánh với các tác giả khác cho thấy sự tương tự về kỹ thuật đối với thương tổn có kích thước trung bình và thương tổn không lồ [27], [42], [75]. Do vậy, kích thước lớn của thương tổn là yếu tố quan trọng liên quan đến phương pháp cắt trọn hay cắt mảnh niêm mạc qua nội soi.

Philippe [127] áp dụng kỹ thuật cắt niêm mạc cho các thương tổn kích thước lớn hơn 40mm bằng máy nội soi chuyên dùng với 2 kênh thao tác đã cho tỷ lệ thành công 96%. Ngoài ra, Mukai và cộng sự [108] đã thực hiện cắt niêm mạc với sự hỗ trợ của dụng cụ đặc biệt là một ống cao su bao ngoài ống soi đại tràng có 3 kênh thao tác. Với 21 mảnh niêm mạc trên mô tươi đại tràng, tác giả đã đạt được mục đích cắt trọn mảnh niêm mạc không lồ với kích thước 28 – 39mm với tỷ lệ thủng đại tràng là 9,5% (2/21 trường hợp). Tất cả các trường hợp không thủng đại tràng có mảnh niêm mạc đều đạt đến độ sâu lớp dưới niêm mạc.

Về sau, với sự phát triển của kỹ thuật nội soi đã tạo ra dụng cụ cắt đốt điện có bọc sứ ở đầu giúp giảm độ xuyên lan của đường cắt niêm mạc, Gotoda [52] đã đề ra phương pháp tạo đường rạch niêm mạc theo chu vi thương tổn kích thước lớn; sau đó thực hiện cắt trọn niêm mạc bằng thòng lọng.

Trong 112 thương tổn tân sinh niêm mạc của chúng tôi có kích thước tối đa là 32mm. Với thương tổn lớn hơn chắc chắn là thử thách về kỹ thuật cũng như nguy cơ tai biến và biến chứng mà chúng tôi chưa gặp phải trong nghiên cứu này.

4.4.4. Hình dạng nội soi thương tổn và kỹ thuật cắt niêm mạc

Karita [80] cho rằng kích thước thương tổn tối đa có thể cắt trọn niêm mạc là 20mm, không kể hình ảnh nội soi. Nghiên cứu của Ferrara [42] cho kết quả tỷ lệ cắt trọn cao hơn so với cắt mảnh niêm mạc (58,1% so với 41,9%) ở thương tổn phẳng có kích thước lớn.

Trong số 112 thương tổn tân sinh của chúng tôi, hầu hết các thương tổn tít 0-I được thực hiện kỹ thuật cắt trọn (93,5%). Các thương tổn tít 0-IIa+IIc đa số được cắt niêm mạc theo kỹ thuật cắt mảnh. Chúng tôi cũng rút ra kết luận thương tổn tít 0-II, đặc biệt là thương tổn kích thước lớn có lõm trung tâm nên thực hiện kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc ($p < 0,01$).

Bên cạnh tuân thủ các nguyên tắc về kỹ thuật; với thuận lợi về trải nghiệm thao tác của một phẫu thuật viên khi tiến hành kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi ống mềm; chúng tôi quen với định hướng không gian 2 chiều và ước lượng độ sâu, độ xuyên lan của kỹ thuật cắt đốt điện. đây là yếu tố khích lệ chúng tôi mạnh dạn cắt niêm mạc qua nội soi cho các thương tổn kích thước lớn, thương tổn phẳng có lõm ở trung tâm.

4.5. Tai biến và biến chứng của cắt niêm mạc qua nội soi

Cũng giống như bất kỳ kỹ thuật can thiệp điều trị nào khác, cắt niêm mạc qua nội soi cũng có các tai biến và biến chứng liên quan đến kỹ thuật điều trị. Hầu hết các biến chứng kỹ thuật xảy ra trong và sau cắt niêm mạc là chảy máu vết cắt niêm mạc và thủng đại tràng. Đa số các biến chứng liên quan kỹ thuật đều có thể can thiệp bằng nội soi, một số phải chuyển phẫu thuật để xử trí biến chứng. Tổng kết trên số liệu lớn 36083 trường hợp của Oka [121] xác định tần số biến chứng chảy máu 1,4% và thủng là 0,09% trên các trường hợp cắt niêm mạc đại tràng

4.5.1. Biến chứng chảy máu vết cắt niêm mạc

Theo hội nghị đồng thuận kỹ thuật cắt niêm mạc tổ chức tại Tokyo năm 2003 [155], định nghĩa chảy máu liên quan thủ thuật cắt niêm mạc bao gồm:

- Tai biến chảy máu trong thủ thuật: sự chảy máu từ vết cắt niêm mạc cần phải can thiệp cầm máu bằng nội soi hay chuyển mổ kiểm soát cầm máu.
- Biến chứng chảy máu: xảy ra sau khi kết thúc kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi; bệnh nhân có triệu chứng tiêu máu đỏ tươi, tiêu phân đen hay xét nghiệm Hemoglobin giảm $\geq 2\text{g/dl}$ so với trước khi thực hiện cắt niêm mạc.

Đa số chảy máu sau thủ thuật đều xảy ra trong 24 giờ; một số trường hợp xảy ra sau 36 giờ hay thậm chí xảy ra muộn sau 2 tuần [18], [131]. Theo Conio [34], tỷ lệ chảy máu sau cắt niêm mạc đại trực tràng thay đổi từ 1 – 9%. Zlatanic [180] thực hiện cắt mảnh niêm mạc cho polyp kích thước trung bình trở lên với biến chứng chảy máu thay đổi từ 3,3 – 12,5%.

Xét về các yếu tố nguy cơ, Ferrara [42] cho rằng biến chứng chảy máu không liên quan vị trí hay kích thước thương tổn mà có liên quan với độ mô học ung thư biểu mô và kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc. Luigiano [97] cho rằng chảy máu vết cắt không liên quan hình dạng, kích thước, vị trí cũng như kỹ thuật cắt trọn hay cắt mảnh niêm mạc.

Bảng 4.6: Tỷ lệ chảy máu trong và sau thủ thuật của kỹ thuật cắt niêm mạc đại trực tràng

	Trong thủ thuật		Sau thủ thuật	
	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng
Arebi [18]	0%	0/161	1,8%	3/161
Bories [27]	5,7%	3/52	0,7%	1/140

Luigiano [97]	6,1%	9/148	2,7%	4/148
Serrano [145]	4,3%	6/140	0%	0/52
Chúng tôi	12,5%	14/112	2,7%	3/112

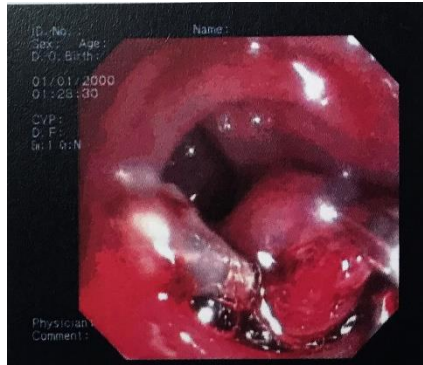
Xét trên 112 thương tổn tân sinh niêm mạc, chúng tôi có 14 trường hợp chảy máu từ vết cắt niêm mạc ngay trong thủ thuật. So sánh với các tác giả khác: tỷ lệ chảy máu vết cắt của chúng tôi cao hơn; điều này có thể do diện cắt quá sâu. Xử trí chích cầm máu hay kẹp clip kiểm soát cầm máu thành công trong tất cả các trường hợp chảy máu vết cắt trong thủ thuật của chúng tôi cũng tương tự với hầu hết các tác giả [18], [22], [71], [97].

Xét về kích thước: tỷ lệ chảy máu tương đương nhau giữa các nhóm thương tổn kích thước trung bình và lớn (14,7% so với 14,2%). Kết quả không có mối liên quan giữa kích thước và chảy máu vết cắt trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như Ferrara [42] và Luigiano [97].

Xét về kỹ thuật cắt niêm mạc: tỷ lệ chảy máu vết cắt ở nhóm cắt mảnh niêm mạc cao hơn so với nhóm cắt trọn thương tổn 1 lần (22,2% so với 11%). Như vậy, kết quả của chúng tôi ghi nhận phương pháp cắt mảnh là yếu tố nguy cơ chảy máu; tương tự như Ferrara [42], nhưng khác với ghi nhận của Luigiano [97].

Vấn đề chảy máu sau thủ thuật, chúng tôi có 3 trường hợp chảy máu sau thủ thuật, xảy ra trong 48 giờ sau thủ thuật. Các trường hợp chảy máu xảy ra ở thương tổn kích thước lớn và không lồ. Trường hợp chảy máu sau cắt trọn ở thương tổn tít 0-Is kích thước 30mm; còn lại 2 thương tổn đều xảy ra sau cắt mảnh niêm mạc, không có chảy máu trong thủ thuật hay được kẹp clip dự phòng chảy máu. So sánh với các tác giả khác cũng cho thấy tỷ lệ chảy máu sau thủ thuật của chúng tôi đều ở mức cao. Các biến chứng được xử trí cầm máu lại bằng nội soi, không ảnh hưởng tiên lượng. Đây là vấn đề cần lưu ý về

mặt kỹ thuật trong nghiên cứu của chúng tôi.



Hình 4.6: chảy máu sau cắt niêm mạc đại tràng
 “Nguồn: *Nghiêm Th., Số hồ sơ: N15-0102106*”.

Để giảm tỷ lệ chảy máu sau thủ thuật, nhiều nghiên cứu đã đề ra các chỉ định và kỹ thuật dự phòng chảy máu như sử dụng thông lọng chống dính cho kỹ thuật và kẹp clip khép 2 mép vết cắt kích thước lớn hơn 20mm sau thủ thuật [130]. Bahin và cộng sự [20] đã phát triển bảng đánh giá chỉ số nguy cơ chảy máu sau cắt niêm mạc đại tràng. Tác giả kết luận: kích thước thương tổn $\geq 30\text{mm}$, vị trí ở đại tràng phải, bệnh lý nội khoa đi kèm và tiêm phòng dưới niêm với Adrenaline là những yếu tố làm tăng nguy cơ chảy máu sau cắt niêm mạc.

Vấn đề kẹp clip dự phòng chảy máu, Shioji [147] nhấn mạnh việc kẹp clip dự phòng không làm giảm tỷ lệ chảy máu muộn sau cắt niêm mạc; tuy nhiên nghiên cứu này thực hiện trên các thương tổn có kích thước trung bình 7,8mm. Nghiên cứu hồi cứu trên các thương tổn kích thước lớn hơn 20mm cho thấy tỷ lệ chảy máu muộn thấp đáng kể ở nhóm có kẹp clip dự phòng so với nhóm không clip (1,8% so với 9,7%) [93]; điều này càng có ý nghĩa đối với các bệnh nhân ngoại trú. Tuy nhiên, xét về kinh tế y tế thì chỉ nên kẹp clip dự phòng cho các bệnh nhân có bệnh lý đông máu hay dùng thuốc kháng đông.

Chúng tôi có 28 trường hợp được chỉ định kẹp clip dự phòng cho các thương tổn kích thước trung bình trở lên có diện cắt rộng, mặt cắt sâu đến lớp

cơ ở đáy hay lộ mạch máu ở đáy vết cắt.

Về chỉ định kỹ thuật, Kaltentbach [74] khuyến cáo các yếu tố nguy cơ tránh chảy máu vết cắt:

- Lựa chọn kỹ thuật loại bỏ thương tổn phù hợp, đặc biệt lưu ý các thương tổn là ung thư biểu mô.
- Dự phòng chảy máu với các trường hợp lộ lớp cơ ở đáy vết cắt.
- Độ sâu cắt niêm mạc không vào tầng sâu lớp dưới niêm mạc nhằm tránh các mạch máu dưới niêm tại đây.

4.5.2. Biến chứng thủng đại tràng

Thủng đại tràng do cắt niêm mạc là một biến chứng nghiêm trọng, đòi hỏi phải chẩn đoán và xử trí sớm, đúng mức. Với tỷ lệ nhỏ hơn 1%, các biến chứng thủng của kỹ thuật cắt niêm mạc rất ít xảy ra và đa số được xử trí bằng khép lỗ thủng qua nội soi, một số trường hợp phải phẫu thuật khâu lỗ thủng. Biến chứng thủng nếu xảy ra sẽ làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong của bệnh.

Theo Rembacken [131] tỷ lệ thủng do cắt niêm mạc đại tràng là 0,35%. Jameel [71] không có biến chứng thủng trong 35 trường hợp cắt niêm mạc cho các thương tổn có kích thước lớn. Tương tự với nghiên cứu của Arebi [18] với 161 trường hợp cắt mảnh niêm mạc.

Trong 121 trường hợp thương tổn của chúng tôi, đa số có kích thước trung bình và lớn, không xảy ra biến chứng thủng đại tràng do cắt niêm mạc.

Bories [27] cho rằng có thể tránh biến chứng thủng hay bông xuyên thành đại tràng bằng cách tiêm phòng dưới niêm lương dịch đáng kể và cắt thương tổn ở chế độ “cắt”, hạn chế sử dụng chế độ “đông”. Bên cạnh đó nhiều tác giả cũng đề nghị kẹp clip khép mép vết cắt đối với các trường hợp đáy vết cắt sâu, lộ lớp cơ thành đại tràng.

Bảng 4.6: So sánh tỷ lệ thủng đại tràng do cắt niêm mạc

Biến chứng thủng đại tràng			
	Kích thước trung bình (mm)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bergmann [22]	25,4	1/69	1,5
Bories [27]	27,5	1/52	1,9
Jameel [71]	20	0/35	0
Lim [94]	19,6	2/238	0,8
Serrano [145]	18.5 ± 8.5	1/140	0,7
Chúng tôi	15,7	0/121	0

Chúng tôi nhận thấy rằng với thương tổn kích thước trung bình, tỷ lệ biến chứng thủng có tỷ lệ nhỏ hơn 1%; trong khi với các nghiên cứu có kích thước trung bình 25mm có tỷ lệ thủng đại tràng cao hơn hẳn. Điều này dẫn đến suy luận rằng nguy cơ thủng đại tràng có liên quan đến kích thước thương tổn. Kích thước trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn so với các tác giả nói trên; hơn nữa chúng tôi chỉ có 3 trường hợp thương tổn có kích thước khổng lồ không quá 35mm. có thể nhờ kích thước thương tổn không quá lớn nên chúng tôi không gặp biến chứng thủng đại tràng.

Những trường hợp thương tổn kích thước lớn hay ở vị trí khó, chúng tôi ưu tiên thực hiện kỹ thuật cắt mảnh hơn cắt trọn niêm mạc cho dù kích thước thương tổn trung bình; phương pháp này gây khó khăn cho đánh giá mô bệnh học nhưng giúp kiểm soát độ sâu của vết cắt nhằm tránh biến chứng thủng.

Taku [156] kết luận rằng thủng đại tràng có thể được xử trí thành công (69,2% trường hợp) nếu được phát hiện và xử trí khép lỗ thủng bằng clip ngay trong thủ thuật. Tác giả cũng đề ra chỉ định cho việc xử trí bằng clip khép lỗ thủng và điều trị bảo tồn khi:

- Kích thước lỗ thủng đến 10mm.
- Đại tràng được chuẩn bị sạch.
- Tình trạng bệnh nhân ổn định tại thời điểm tai biến.

4.6. Tái phát sau cắt niêm mạc

Một trong những chỉ số quan trọng đánh giá hiệu quả của kỹ thuật cắt niêm mạc là tỷ lệ tái phát tại chỗ sau cắt niêm mạc.

Tỷ lệ tái phát sau cắt niêm mạc thay đổi từ 0 – 16% [22], [24], [39], [71], [162].

Xét các yếu tố liên quan đến tái phát sau cắt niêm mạc qua nội soi; một số tác giả khẳng định sự liên quan của kích thước lớn của polyp với tỷ lệ tái phát [18], [27]. Luigiano [97] ghi nhận tỷ lệ tái phát là 4,2% sau thời gian theo dõi trung bình 28 tháng; tác giả cho rằng tái phát xảy ra ở các thương tổn có kích thước khổng lồ, không liên quan kỹ thuật cắt trọn hay cắt mảnh niêm mạc cũng như hình dạng nội soi của thương tổn.

Kanabe [88] phân tích nguy cơ tái phát của kỹ thuật cắt niêm mạc các thương tổn không cuống kích thước từ 20mm đã kết luận: các yếu tố vị trí, kích thước, hình dạng nội soi, kỹ thuật cắt mảnh là các yếu tố có liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ tái phát của 223 thương tổn được cắt mảnh niêm mạc, và không có yếu tố nào kể trên có liên quan với kỹ thuật cắt trọn của 29 thương tổn cắt trọn.

Về tái phát là ung thư biểu mô; Kudo và cộng sự [89] báo cáo không có tái phát sau cắt niêm mạc 404 thương tổn ung thư sớm ở đại trực tràng. Walsh và cộng sự [169] thống kê được 17% trường hợp tái phát tại chỗ sau cắt mảnh niêm mạc là ung thư biểu mô; cho dù kết quả mô bệnh học trước đó là u tuyến.

Maguire [100] cho rằng hầu hết các trường hợp tái phát (66%) xuất hiện vào lần nội soi kiểm tra đầu tiên sau 3 – 6 tháng; thời gian phát hiện tái phát trung bình là 1,1 năm. Tác giả cũng cho rằng kích thước, vị trí thương tổn ở trực tràng, ung thư biểu mô là những yếu tố dự báo tái phát; trong đó kích thước

lớn của thương tổn là yếu tố có ý nghĩa nhất. Tất cả các trường hợp tái phát đều là u tuyến với tỷ lệ điều trị bằng nội soi cắt niêm mạc lần 2 là 90% (34/38 trường hợp).

Seo và cộng sự [144] thực hiện nghiên cứu trên 312 thương tổn tân sinh niêm mạc gồm đa số là u tuyến được cắt mảnh niêm mạc đại tràng qua nội soi; đã ghi nhận được tỷ lệ tái phát chung 7,7% sau thời gian theo dõi trung bình 20,5 tháng. Phân tích đa biến của tác giả cũng cho thấy kích thước lớn của thương tổn là yếu tố nguy cơ độ lặp của tái phát sau cắt mảnh niêm mạc. Seo đề nghị thời gian nội soi kiểm tra lần đầu vào khoảng 3 – 12 tháng sau cắt mảnh niêm mạc; nếu phát hiện tái phát lần đầu thì nội soi kiểm tra lần tiếp theo cũng vào khoảng thời gian sau 3 – 12 tháng; nếu không phát hiện tái phát trong lần đầu thì nội soi kiểm tra lần 2 vào khoảng 1 – 3 năm.

Nghiên cứu của chúng tôi theo dõi bằng nội soi đại tràng đạt được số trường hợp theo dõi nhiều nhất ở thời điểm 12 tháng sau cắt niêm mạc qua nội soi. Trong số 112 thương tổn tân sinh được cắt niêm mạc, chúng tôi có 87 bệnh nhân (77,7%) được nội soi đại tràng kiểm tra. Nhiều trường hợp không được nội soi kiểm tra sau cắt niêm mạc do bệnh nhân không liên lạc được hay có bệnh lý khác không thể trở lại tái khám. Đây chính là lý do khiến cho việc đánh giá nguy cơ tái phát không thể thực hiện được. Chúng tôi phát hiện được 1 trường hợp tái phát (1,1%) sau cắt mảnh niêm mạc của polyp tít 0-IIa, kích thước 20mm tại đại tràng chậu hông cách bờ hậu môn 20cm. Nội soi đại tràng phát hiện thương tổn tái phát tại chỗ sau 13 tháng; thương tổn tái phát này được loại bỏ hoàn toàn bằng kỹ thuật cắt mảnh niêm mạc. Do chỉ có 1 trường hợp nên không thể kết luận cắt mảnh niêm mạc là yếu tố nguyên nhân tái phát của trường hợp này. So sánh với đa số các tác giả cho thấy tỷ lệ tái phát của chúng tôi thấp hơn; có lẽ do kích thước thương tổn trong nghiên cứu này chủ yếu là trung bình. Bên cạnh đó không có trường hợp nào có kết quả mô bệnh học là

ung thư biểu mô. Bên cạnh đó, chỉ có 75,5% trường hợp có thời gian theo dõi trung bình 8,4 tháng, và 27 trường hợp (23,5%) theo dõi đến 12,9 tháng. Đây là điểm hạn chế làm cho độ tin cậy trong đánh giá tái phát không cao.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 112 thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng, chúng tôi kết luận như sau:

1. Đặc điểm bệnh nhân có thương tổn tân sinh đại trực tràng:

- 77,6% thương tổn tân sinh đại trực tràng phân bố tại đại tràng chậu hông và trực tràng.
- Kích thước thương tổn có liên quan thuận với độ loạn sản cao của thương tổn tân sinh niêm mạc đại trực tràng ($p = 0,037$).
- Thương tổn tân sinh niêm mạc tít 0-II có tỷ lệ độ loạn sản cao hơn tít 0-I ($p = 0,004$).

2. Kỹ thuật cắt niêm mạc đại trực tràng qua nội soi cho các thương tổn tân sinh:

- Tỷ lệ thành công 96%. Biến chứng chảy máu sau thủ thuật có tỷ lệ 2,5%, không có biến chứng thủng đại tràng.
- 95,6% thương tổn kích thước trung bình được cắt niêm mạc theo kỹ thuật cắt trọn. Có sự liên quan giữa kích thước thương tổn và kỹ thuật cắt niêm mạc trong nghiên cứu này ($p < 0,01$).
- 93,5% thương tổn tân sinh tít 0-Is được cắt niêm mạc theo kỹ thuật cắt trọn. Có sự liên quan giữa hình ảnh nội soi và phương pháp cắt niêm mạc ($p < 0,01$).
- Tỷ lệ tái phát sau cắt niêm mạc là 1,1% (1/87 trường hợp) sau thời gian theo dõi 13 tháng; và can thiệp lần 2 thành công bằng kỹ thuật cắt niêm mạc qua nội soi.

KIẾN NGHỊ

Với tỷ lệ thành công cao và biến chứng thấp. Trong điều kiện hiện có ở đa số các cơ sở y tế hiện nay; kỹ thuật cắt niêm mạc nên được áp dụng như là biện pháp đầu tay trong điều trị các thương tổn tân sinh niêm mạc không cuống đại trực tràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. a Chín Nguyễn Thị, Nguyễn Văn Quân (2013), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của bệnh polyp đại trực tràng tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng", *Y học thực hành*, 899 (12), pp. 31-6.
2. a Công Võ Hồng Minh, Trịnh Tuấn Dũng, Vũ Văn Khiên (2013), "Vai trò của nội soi, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch ở bệnh nhân có polyp đại trực tràng kích thước trên 1 cm", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 17 (6), pp. 39 - 48.
3. a Công Võ Hồng Minh, Trịnh Tuấn Dũng, Vũ Văn Khiên. (2013), "Vai trò của nội soi, mô bệnh học trong chẩn đoán polyp đtt và đtt ung thư hóa", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (6), pp. 32-8.
4. a Đức Quách Trọng, Nguyễn Thúy Oanh. (2007), "Nghiên cứu phân bố polyp tuyến đại – trực tràng theo vị trí và kích thước polyp", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (4), pp. 242-7.
5. a Hoài Thái Thị, Trần Văn Huy (2006), "Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của polype đại trực tràng ở bệnh viện trường đại học Y khoa Huế", *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, 1 (3), pp. 86-7.
6. a Nhân Lê Quang (2012), *Nghiên cứu phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi điều trị thương tổn tân sinh ở niêm mạc dạ dày*, *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*, pp.
7. a Oanh Nguyễn Thúy (2000), *Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí polyp-ung thư qua nội soi đại tràng ống mềm*, *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*, pp.
8. a Oanh Nguyễn Thúy, Quách Trọng Đức, Lê Quang Nhân (2011), "Đặc điểm lâm sàng - nội soi của nhóm có tiền căn gia đình ung thư đại - trực tràng", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15 (1), pp. 26-30.
9. a Quý Bùi Nhuận, Nguyễn Thúy Oanh (2013), "Khảo sát mối liên quan giữa lâm sàng, nội soi và giải phẫu bệnh của polyp đại trực tràng", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (6), pp. 19-24.
10. a Quyết Nguyễn Tạ, Lê Quang Nhân, Nguyễn Thúy Oanh. (2012), "Cắt niêm mạc điều trị polyp không cuống và ung thư sớm đại trực tràng qua nội soi", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16 (1), pp. 79-83.
11. a Thắng Nguyễn Duy (2013), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học polyp đại trực tràng tại Bệnh viện Nông Nghiệp", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 17 (3), pp. 85 - 9.
12. a Trung Nguyễn Sào (2005), "Bệnh học tạng và hệ thống". Nhà xuất bản Y học, pp.
13. a Trung Nguyễn Sào (2006), "Đặc điểm giải phẫu bệnh - nội soi của polyp đại trực tràng", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 10 (4), pp. 205-11.

14. a Tuấn Kiều Văn và cs (2005), "Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh và kết quả điều trị qua nội soi của bệnh polyp đại – trực tràng ở bệnh viện Bạch Mai từ 5/2002 – 5/2004", *Tập san hội nghị khoa học tiêu hóa toàn quốc lần 11*, pp. 13-5.
15. Adachi M., Muto T., Okinaga K., Morioka Y. (1991), "Clinicopathologic Features of the Flat Adenoma", *Dis Colon Rectum*, 34, pp. 981-6.
16. Akahoshi K., S Yoshinaga, A Soejima, T Nagaie et al. (2001), "Transit endoscopic ultrasound of colorectal cancer using a 12 MHz catheter probe", *Br J Radiol*, 74, pp. 1017–22.
17. Aotake T., Lu C. D., Chiba Y., Muraoka R., Tanigawa N. (1999), "Changes of Angiogenesis and Tumor Cell Apoptosis during Colorectal Carcinogenesis", *Clin Cancer Res*, 5, pp. 135–42.
18. Arebi N., Swain D., Suzuki N. et al. (2007), "Endoscopic mucosal resection of 161 cases of large sessile or flat colorectal polyps", *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42 (7), pp. 859-66.
19. Arezzo A., Passera R., Marchese N. et al. (2016), "Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal lesions", *United European gastroenterology journal*, 4 (1), pp. 18-29.
20. Bahin F. F., Rasouli K. N., Byth K., Hourigan L. F. (2016), "Prediction of Clinically Significant Bleeding Following Wide-Field Endoscopic Resection of Large Sessile and Laterally Spreading Colorectal Lesions: A Clinical Risk Score", *Am J Gastroenterol*, 111 (8), pp. 1115-22.
21. Bedenne L., Faivre J., Boutron M. C., Piard F., JM.Cauvin, Hillon P. (1992), "Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancer", *Cancer*, 69, pp. 883-88.
22. Bergmann U., Beger H. G. (2003), "Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma", *Surgical endoscopy*, 17 (3), pp. 475-9.
23. Bert V., Eric R. F., Stanley R. H. (1988), "Genetic alternations during colorectal-tumor development", *Dis Colon Rectum*, 31, pp. 236–43.
24. Binmoeller K. F., Bohnacker S., Seifert H., Thonke F. (1996), "Endoscopic snare excision of "giant" colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 43, pp. 183-8.
25. Binmoeller K. F., Hamerski C. M., Shah J. N. et al. (2015), "Attempted underwater en bloc resection for large (2-4 cm) colorectal laterally spreading tumors (with video)", *Gastrointestinal endoscopy*, 81 (3), pp. 713-8.

26. Binmoeller K. F., Weilert F., Shah J. et al. (2012), "Underwater" EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video), *Gastrointestinal endoscopy*, 75 (5), pp. 1086-91.
27. Bories E., Pesenti C., Monges G., Lelong B. (2006), "Endoscopic mucosal resection for advanced sessile adenoma and early-stage colorectal carcinoma", *Endoscopy*, 38 (3), pp. 231-5.
28. Brooker J. C., Saunders B. P., Shah S. G., Thapar C. J. et al (2002), "Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: A randomized controlled trial", *Gastroenterol Endosc*, 56 (3), pp. 333-8.
29. Burgess N. G., Bassan M. S., McLeod D., Williams S. J., Byth K., Bourke M. J. (2017), "Deep mural injury and perforation after colonic endoscopic mucosal resection: a new classification and analysis of risk factors", *Gut*, 66 (10), pp. 1779-89.
30. Cadoni S., Liggi M., Gallittu P. et al. (2018), "Underwater endoscopic colorectal polyp resection: Feasibility in everyday clinical practice", *United European gastroenterology journal*, 6 (3), pp. 454-62.
31. Chandra A., Sheikh A. A., Cerar A., Talbot I. C. (2006), "Clinico-pathological aspects of colorectal serrated adenomas", *World J Gastroenterol*, 12 (17), pp. 2770-2.
32. Chiu H. M., Chang C. Y., Chen C. C. et al. (2007), "A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia", *Gut*, 56 (3), pp. 373-9.
33. Chiu H. M., Lin J. T., Chen C. C., Lee Y. C. et al (2009), "Prevalence and characteristics of nonpolypoid colorectal neoplasm in an asymptomatic and average-risk Chinese population", *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7 (4), pp. 463-70.
34. Conio M, Ponchon T., Bianchi S., Filiberti R. (2006), "Endoscopic mucosal resection", *Am J Gastroenterol*, 101 (3), pp. 653-63.
35. Curcio G., Granata A., Ligresti D. et al. (2015), "Underwater colorectal EMR: remodeling endoscopic mucosal resection", *Gastrointestinal endoscopy*, 81 (5), pp. 1238-42.
36. De Ceglie A., Hassan C., Mangiavillano B. et al. (2016), "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review", *Critical reviews in oncology/hematology*, 104, pp. 138-55.

37. Deyhle P., Largiadér F., Jenny S., Fumagalli I. (1973), "A Method for Endoscopic Electroresection of Sessile Colonic Polyps", *Endoscopy*, 5, pp. 38-40.
38. Diebold M. D., E. Samalin, C. Merle, al Bouche O. et (2004), "Colonic flat neoplasia: frequency and concordance between endoscopic appearance and histological diagnosis in a French prospective series", *Am J Gastroenterol*, 99 (9), pp. 1795-800.
39. Doniec J. M., Lo'hnert M. S., Schniewind B., Bokelmann F. (2003), "Endoscopic removal of large colorectal polyps: prevention of unnecessary surgery?", *Dis Colon Rectum*, 46, pp. 340–8.
40. Feitoza A. B., Gostout C. J., Burgart L. J., Burkert A., Herman L. J., Rajan E. (2003), "Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection", *Gastrointestinal endoscopy*, 57 (1), pp. 41-7.
41. Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P. et al. (2017), "Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline", *Endoscopy*, 49 (3), pp. 270-97.
42. Ferrara F., Luigiano C., Ghersi S., Fabbri C. et al (2010), "Efficacy, safety and outcomes of 'inject and cut' endoscopic mucosal resection for large sessile and flat colorectal polyps", *Digestion*, 82 (4), pp. 213-20.
43. Fletcher Christopher D. M. (2013), "Diagnostic Histopathology Of Tumors", 4th ed: Elsevier Saunders, pp.
44. Franzin G., Novelli P. (1982), "Adenocarcinoma occurring in a hyperplastic (Metaplastic) polyp of colon", *Endoscopy*, 14, pp. 28-30.
45. Fujita M., Tsuruta O., Ikeda H., Toyonaga A., Tanikawa K. (1997), "Local recurrence of colorectal tumors after Endoscopic Mucosal Resection: Evaluation of the lateral margin of resected specimen by stereomicroscopy", *International Journal of Oncology*, 11, pp. 533-8.
46. Fujiya M., Moriichi K., Saitoh Y., Watari J., Kohgo Y. (2009), "Endoscopic piecemeal resection is a practical option to cure colorectal tumors", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 21 Suppl 1, pp. S28-S30.
47. Fujiya M., Tanaka K., Dokoshi T., Tominaga M. et al (2015), "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", *Gastrointestinal endoscopy*, 81 (3), pp. 583-95.
48. Giacosa A., Frascio F., Munizzi F. (2004), "Epidemiology of colorectal polyps", *Techniques in coloproctology*, 8 Suppl 2, pp. s243-7.

49. Gomez V., Racho R. G., Woodward T. A., Wallace M. B. (2014), "Colonic endoscopic mucosal resection of large polyps: Is it safe in the very elderly?", *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46 (8), pp. 701-5.
50. Gorgun E., Church J. (2009), "Flat adenomas of the large bowel: a single endoscopist study", *Dis Colon Rectum*, 52 (5), pp. 972-7.
51. Goto H., Oda Y., Murakami Y. et al. (2006), "Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan", *Gastroenterology*, 131 (1), pp. 40-6.
52. Gotoda T., Kondo H., H. Ono et al. (1999), "A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions. report of two cases", *Gastrointestinal endoscopy*, 50 (4), pp. 560-3.
53. Hamilton S. R., Aaltonen L. A. (2000), "Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System", *International Agency for Research on Cancer*, pp. 103-42.
54. Hayashi N., Tanaka S., Hewett D. G. et al. (2013), "Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification", *Gastrointestinal endoscopy*, 78 (4), pp. 625-32.
55. Hewett D. G., Kaltenbach T., Sano Y. et al. (2012), "Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging", *Gastroenterology*, 143 (3), pp. 599-607.
56. Higaki S., Hashimoto S., Harada K., Nohara H., Saito Y., Gondo T., Okita K. (2003), "Long-Term Follow-Up of Large Flat Colorectal Tumors Resected Endoscopically", *Endoscopy*, 35 (10), pp. 845-9.
57. Hiki Y. (1996), "Endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer", *Jpn J Surg*, 97 (4), pp. 273-8.
58. Hirao M., Masuda K., Asanuma T. et al. (1988), "Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine", *Gastrointest Endos*, 34 (3), pp. 264-9.
59. Hong Y. M., Kim H. W., Park S. B. et al. (2015), "Endoscopic mucosal resection with circumferential incision for the treatment of large sessile polyps and laterally spreading tumors of the colorectum", *Clinical endoscopy*, 48 (1), pp. 52-8.
60. Hosokawa K., Yoshida S. (1998), "Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer", *Gan To Kagaku Ryoho*, 25 (4), pp. 476-83.

61. Hotta K., Saito Y., Matsuda T., Shinohara T., Oyama T. (2010), "Local recurrence and surveillance after endoscopic resection of large colorectal tumors", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 22 Suppl 1, pp. S63-S8.
62. Hurlstone D., Cross S. S., Adam I., Shorhouse A. J., Brown S., D. S. Sanders, Lobo A. J. (2003), "A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom", *The American Journal of Gastroenterology*, 98 (11), pp. 2543-9.
63. Hurlstone D. P., Sanders D. S., Cross S. S., Adam I. (2004), "Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection", *Gut*, 53, pp. 1334-9.
64. Hurlstone D.P., Cross S. S., Drew K., Adam I., Shorhouse A. J. (2004), "An Evaluation of colorectal EMR using High Magnification chromoscopic colonoscopy", *Endoscopy*, 36 (6), pp. 491-8.
65. Iishi H., Tatsuta M., al. K. Iseki et (2000), "Endoscopic piecemeal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 51 (697-700.), pp.
66. Imperiale T. F., Wagner D. R., Lin C. Y., al G. N. Larkin. et (2002), "Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age", *N Engl J Med*, 346 (23), pp. 1781-5.
67. Inoue H., Kawano T., Tani M., Takeshita K., Iwai T. (1999), "Endoscopic Mucosal Resection Using a Cap: Techniques for Use and Preventing Perforation", *Can J Gastroenterol*, 13 (6), pp. 477-80.
68. Inoue H., Takeshita K., Hori H., Muraoka Y., Yoneshima H., Endo M. (1992), "Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions", *Gastrointestinal endoscopy*, 39 (1), pp. 58-62.
69. Irina I. V., Marcel T., Lidia C., Oliviu P., Alina T. (2014), "Increasing Prevalence of Right-Sided Colonic Adenomas in a High-Volume Endoscopy Department in Romania: Implications for Colorectal Cancer Screening", *J Gastrointestin Liver Dis*, 23 (2), pp. 147-51.
70. Ishiguro A., Uno Y., Ishiguro Y., Munakata A., Morita T. (1999), "Correlation of lifting versus non-lifting and microscopic depth of invasion in early colorectal cancer", *Gastrointestinal endoscopy*, 50, pp. 329-33.
71. Jameel J. K., Pillinger S. H., Moncur P., Tsai H. H., Duthie G. S. (2006), "Endoscopic mucosal resection (EMR) in the management of large colo-rectal polyps", *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 8 (6), pp. 497-500.

72. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum (1983), . "General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I. Clinical classification". *Jpn J Surg*, 13, pp. 557-73.
73. Jaramillo E, Watanabe M., Slezak P., Rubio C. (1995), "Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy", *Gastrointestinal endoscopy*, 42 (2), pp. 114-1122.
74. Kaltenbach T., Soetikno R. (2013), "Endoscopic resection of large colon polyps", *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 23 (1), pp. 137-52.
75. Kaltenbach T., Soetikno R. (2010), "Endoscopic Mucosal Resection of Non-polypoid Colorectal Neoplasm", *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 20, pp. 503-14.
76. Kanao H., Tanaka S., Oka S., Hirata M., Yoshida S., Chayama K. (2009), "Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors", *Gastrointestinal endoscopy*, 69 (3 Pt 2), pp. 631-6.
77. Kanehara (1997), "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma" 1st English ed, pp.
78. Karita M., Cantero D., Okita K. (1993), "Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia", *Am J Gastroenterol Hepatol*, 88, pp. 1421-3.
79. Karita M., Tada M., Akita K. (1992), "The successive strip biopsy partial resection technique for large early gastric and colon cancers", *Gastrointest Endos*, 38 (2), pp. 174-8.
80. Karita M., Tada M., Okita K., Kodama T. (1991), "Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique", *Gastrointestinal endoscopy*, 37, pp. 128-32.
81. Kato H., Haga S., Endo S. et al. (2001), "Lifting of lesion during Endoscopic Mucosal Resection of Early Colorectal Cancer: Implication for the Assessment of Resectability", *Endoscopy*, 33 (7), pp. 568-73.
82. Kawamura T., Sakai H., Ogawa T., Sakiyama N. et al. (2018), "Feasibility of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for Colorectal Lesions: A Single Center Study in Japan", *Gastroenterology research*, 11 (4), pp. 274-9.
83. Kim H. G., Thosani N., Banerjee S., Chen A., Friedland S. (2014), "Underwater endoscopic mucosal resection for recurrences after previous piecemeal resection of colorectal polyps (with video)", *Gastrointestinal endoscopy*, 80 (6), pp. 1094-102.

84. Kim H. H., Park S. J., Lee S. H., Park H. U. (2011), "Efficacy of endoscopic submucosal resection with a ligation device for removing small rectal carcinoid tumor compared with endoscopic mucosal resection: Analysis of 100 cases", *Digestive Endoscopy*, 24 (3), pp. 159-63.
85. Kim M. N., Kang J. M., Yang J. I., Kim B. K. et al (2011), "Clinical features and prognosis of early colorectal cancer treated by endoscopic mucosal resection", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26 (11), pp. 1619-25.
86. Kim W. H., Hoon S. J., Il K. T., Kwan S. S. et al (2003), "Colorectal flat neoplasia", *Digestive and Liver Disease*, 35 (3), pp. 165-71.
87. Kishihara T., Chino A., Uragami N., Yoshizawa N., Imai M., Ogawa T., Igarashi M. (2012), "Usefulness of sodium hyaluronate solution in colorectal endoscopic mucosal resection", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 24 (5), pp. 348-52.
88. Knabe M., Pohl J., Gerges C., Ell C., Neuhaus H., Schumacher B. (2014), "Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study", *Am J Gastroenterol*, 109 (2), pp. 183-9.
89. Kudo S. (1993), "Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer", *Endoscopy*, 25, pp. 455-61.
90. Kudo S., Kashida H., Tamura T. et al. (2000), "Colonoscopic Diagnosis and Management of Nonpolypoid Early Colorectal Cancer", *World Journal of Surgery*, 24 (9), pp. 1081-90.
91. Kudo S., Lambert R., Allen J. I., Fujii H. et al (2008), "Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa", *Gastrointestinal endoscopy*, 68 (4 Suppl), pp. S3-S47.
92. Lambert R. et al. (2005), "Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract", *Endoscopy*, 37 (6), pp. 570-8.
93. Liaquat H., Rohn E., Rex D. K. (2013), "Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions", *Gastrointestinal endoscopy*, 77 (3), pp. 401-7.
94. Lim T. R., Mahesh V., Singh S., Tan B. HL. (2010), "Endoscopic Mucosal Resection of colorectal polyps in typical UK hospital", *World J Gastroenterol*, 16 (42), pp. 5324-8.
95. Longacre T. A., Fenoglio-Preiser C. M. (1990), "Mixed hyperplastic Adenomatous Polyps/ Serrated Adenomas: A Distinct form of colorectal neoplasia", *Am J Surg Pathol*, 14 (6), pp. 524-37.

96. Lucendo A. J., Guagnozzi D., Angueira T., Gonzalez-Castillo S. (2013), "The relationship between proximal and distal colonic adenomas: is screening sigmoidoscopy enough in the presence of a changing epidemiology?", *European journal of gastroenterology & hepatology*, 25 (8), pp. 973-80.
97. Luigiano C., Consolo P., Scaffidi M. G., Strangio G. et al (2009), "Endoscopic mucosal resection for large and giant sessile and flat colorectal polyps: a single-center experience with long-term follow-up", *Endoscopy*, 41 (10), pp. 829-35.
98. Luigiano C., Eusebi L. H., Palamara M. A., Iabichino G. (2018), "Underwater endoscopic mucosal resection: who, how and when", *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 64 (2), pp. 100-2.
99. Machida H., Sano Y., Hamamoto Y., et al. (2004), "Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions. a pilot study", *Endoscopy*, 36, pp. 1094-8.
100. Maguire L. H., Shellito P. C. (2014), "Endoscopic piecemeal resection of large colorectal polyps with long-term followup", *Surgical endoscopy*, 28 (9), pp. 2641-8.
101. Mannath J., Rangunath K. (2010), "Endoscopic mucosal resection: who and how?", *The Adv Gastroenterol*, 4 (5), pp. 27582.
102. Mansoor I. (2002), "Clinicopathological Analysis Of Serrated Adenomas Of The Colorectum", *The Internet Journal of Pathology*, 2 (2), pp. 1-5.
103. Matsuda T., Saito Y., Hotta K., Sano Y., Fujii T. (2010), "Prevalence and clinicopathological features of nonpolypoid colorectal neoplasms: should we pay more attention to identifying flat and depressed lesions?", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 22 Suppl 1, pp. S57-62.
104. Michael J., Winawer J., Graham Z., Leonard S., Stephen S. (1990), "Patient and Polyp Characteristics Associated With High-Grade Dysplasia in Colorectal Adenomas", *Gastroenterology*, 98, pp. 371-9.
105. Mitooka H., Fujimori T., Maeda S., Nagasako K. (1995), "the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule", *Gastrointestinal endoscopy*, 41, pp. 453-9.
106. Morson B. C. (1968), "Precancerous and early malignant lesions of the large intestine", *Brit J Surg*, 10, pp. 725-31.
107. Morson B. C. (1974), "The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel", *Proc roy Soc Med* 67, pp. 451-57.
108. Mukai M., Iwase H., Himeno S., Ishii M., Yasuda, Nakazaki H., Makuuchi H. (2001), "A Novel Approach to Endoscopic Colorectal Mucosal

- Resection Using a Three-Channel Outer Tube and Multiple Forceps: An Experimental Assessment", *Endoscopy*, 33 (3), pp. 253-6.
109. Muto T., Kamiya J., Sawada T., Konishi F. (1985), "Small "Flat Adenoma" of the Large Bowel with Special Reference to Its Clinicopathologic Features", *Dis Colon Rectum*, 28, pp. 847-85.
110. Muto T., Kamiya J., Sawada T., Morioka Y. (1983), "Morphogenesis of Human Colonic Cancer", *Dis Colon Rectum*, 26, pp. 257-62.
111. Nakajo K., Tamura S., Hiroi M., Onishi S., Yasuda N. (2007), "Evaluation of the Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Pt1 Stage Colorectal Carcinoma: Indication for an Endoscopic Mucosal Resection", *Digestive Endoscopy*, 19 (4), pp. 174-9.
112. Nam Y. J., Kim K. O., Park C. S., Lee S. H., Jang B. I. (2017), "Clinicopathological features of colorectal polyps in 2002 and 2012", *The Korean journal of internal medicine*, 8, pp. 1-7.
113. Neugut A. I., Jacobson J. S. (1993), "Epidemiology of Colorectal Adenomatous Polyps", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2, pp. 159-76.
114. Neugut A. I., Jacobson J. S., Rella V. A. (1997), "Prevalence and Incidence of Colorectal Adenomas and Cancer in Asymptomatic Persons", *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 7 (3), pp. 387-99.
115. Nikami T., Saito S., Tajiri H., Ikegami M. (2009), "The Evaluation of Histological Atypia and Depth of Invasion of Colorectal Lesions Using Magnified Endoscopy with Narrow-band Imaging", *Gastroenterol Endosc*, (51), pp. 10-9.
116. Nishizawaa T., Yahagi N. (2017), "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions", *Endoscopy*, 33, pp. 1-5.
117. Nouraie M., Hosseinkhah F., Brim H. et al. (2010), "Clinicopathological features of colon polyps from African-Americans", *Digestive diseases and sciences*, 55 (5), pp. 1442-9.
118. O'brien M. J., Winawer S. J., Zauber A. G., Bushey M. T. (2004), "Flat Adenomas in the National Polyp Study: Is There Increased Risk for High-Grade Dysplasia Initially or During Surveillance?", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2 (10), pp. 905-11.
119. Ohkuwa M., Hosokawa K., Boku N. et al. (2001), "New endoscopic treatment for Intramucosal Gastric Tumors Using an Insulated-Tip Diathermic Knife", *Endoscopy*, 33 (3), pp. 221-6.
120. Øines M., Helsingen L. M. , Bretthauer M., Emilsson L. (2017), "Epidemiology and risk factors of colorectal polyps", *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 31 (4), pp. 419-24.

121. Oka S., Tanaka S., Kanao H., Ishikawa H. et al. (2010), "Current status in the occurrence of postoperative bleeding, perforation and residual/local recurrence during colonoscopic treatment in Japan", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 22 (4), pp. 376-80.
122. Oka S., Tanaka S., Saito Y., Iishi H. et al. (2015), "Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan", *Am J Gastroenterol*, 110 (5), pp. 697-707.
123. Ono H., Hasuike N., Inui T. et al. (2008), "Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer", *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 11 (1), pp. 47-52.
124. Park D. H., Kim H. S., Kim W. H., Kim T. I. et al. (2008), "Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia", *Dis Colon Rectum*, 51 (1), pp. 43-9.
125. Parra B. A., Gimeno G. A., D. Nicolás. P., G. Candelaria. (2006), "Risk for high-grade dysplasia or invasive carcinoma in colorectal flat adenomas in a spanish population", *Gastroenterol Hepatol*, 29 (10), pp. 602-9.
126. Participants Paris Workshop (2002), "The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon", *Gastrointest endos*, Volume 58 (6 (suppl)), pp. S1-S43.
127. Philippe A. S. (2010), "Large endoscopic mucosal resection for colorectal tumors exceeding 4 cm", *World Journal of Gastroenterology*, 16 (5), pp. 588.
128. Pohl J., Schneider A., Vogell H., Mayer G. et al (2010), "Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial", *Gut*, 60 (4), pp. 485-90.
129. Rajendra S., K. Kutty, N. Karim (2003), "Flat colonic adenomas in Malaysia: Fact or fancy?", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 18, pp. 701-4.
130. Rembacken B. J., Fujii T., Cairns A. et al. (2000), "Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK", *The Lancet*, 355 (9211), pp. 1211-4.
131. Rembacken B. J., Gotoda T., Axon A. T. R. (2001), "Review Endoscopic Mucosal Resection", *Endoscopy*, 33 (8), pp. 709-18.

132. Rubio C. A., Kumagai J., Kanamori T., Yanagisawa A., Nakamura K., Kato Y. (1995), "Flat Adenomas and Flat Adenocarcinomas of the Colorectal Mucosa in Japanese and Swedish Patients ", *Dis Colon Rectum* 38 (10), pp. 1075-9.
133. Ryuichi K., Takano M., Takagi K. et al. (1995), "Management of early invasive colorectal cancer: Risk of recurrence and clinical guidelines", *Dis Colon Rectum*, 38 (12), pp. 1286-95.
134. Saitoh Y., Waxman I., West A. B., Popnikolov N. K. (2001), "Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population", *Gastroenterology*, 120 (7), pp. 1657-65.
135. Sanaka M. R., Gohel T., Podugu A., Kiran R. P. (2014), "Adenoma and sessile serrated polyp detection rates: variation by patient sex and colonic segment but not specialty of the endoscopist", *Dis Colon Rectum*, 57 (9), pp. 1113-9.
136. Sano Y., Emura F., Ikematsu H. (2009), Narrow-band Imaging. Jerome, D. W. "Colonoscopy: Principles and Practice" *Blackwell Publishing Ltd*, pp. 514-26.
137. Sano Y., Horimatsu T., Fu K. I., Katagiri A., Muto M., Ishikawa H. (2006), "Magnifying Observation Of Microvascular Architecture Of Colorectal Lesions Using A Narrow-Band Imaging System", *Digestive Endoscopy*, 18 (Suppl. 1), pp. S44–S51.
138. Sano Y., Ikematsu H., Fu K. I., Emura F. (2009), "Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 69 (2), pp. 278-83.
139. Sano Y., Kobayashi M., Hamamoto Y., et al. (2001), "New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract [abstract]", *Gastrointestinal endoscopy*, 53, pp. 125.
140. Sano Y., Tanaka S., Kudo S. E. et al. (2016), "Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 28 (5), pp. 526-33.
141. Schlemper R. J., Hirata I., Dixon M. F. (2002), "The Macroscopic Classification of Early Neoplasia of the Digestive Tract", *Endoscopy*, 34 (2), pp. 163-8.
142. Schlemper R. J., Riddell R. H., Kato Y., Borchard F. (2000), "The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia", *Gut*, 47 (2), pp. 251-5.
143. Seo G. J., Sohn D. K., Han K. S., Hong C. W. et al. (2010), "Recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection for large sessile colorectal polyps", *World J Gastroenterol*, 16 (22), pp. 2806-11.

144. Seo M., Song E. M., Kim G. U., Hwang S. W. et al. (2017), "Local recurrence and subsequent endoscopic treatment after endoscopic piecemeal mucosal resection with or without precutting in the colorectum", *Intestinal research*, 15 (4), pp. 502-10.
145. Serrano M., Ferro S. M. De, Fidalgo P., Lage P. (2012), "Endoscopic Mucosal Resection of Superficial colorectal neoplasms: Review 140 cases", *Acta Med Port 2012 Sep-Oct;25(5):*, 25 (5), pp. 288-96.
146. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., M. T., Aizawa S., Ishikawa E. (1989), "Early Colorectal Carcinoma With Special Reference to Its Development de Novo", *Cancer*, 64, pp. 1138-46.
147. Shioji K., Suzuki Y., Kobayashi M., Nakamura A. et al (2003), "Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy", *Gastrointestinal endoscopy*, 57 (6), pp. 691-4.
148. Siegel R. L., Ward E. M., Jemal A. (2012), "Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008", *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21 (3), pp. 411-6.
149. Soetikno R., Friedland S., Kaltenbach T., Chayama K., Tanaka S. (2006), "Nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms", *Gastroenterology*, 130 (2), pp. 566-76; quiz 88-9.
150. Soetikno R., Kaltenbach T. (2010), "Dynamic submucosal injection technique", *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 20 (3), pp. 497-502.
151. Soetikno R. M., Kaltenbach T., Rouse R. V., al. W. Park et (2008), "Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults", *JAMA*, 299 (9), pp. 1027-35.
152. Stergiou N., Riphaut A., Lange P., Menke D., Kockerling F., Wehrmann T. (2003), "Endoscopic snare resection of large colonic polyps: how far can we go?", *International journal of colorectal disease*, 18 (2), pp. 131-5.
153. Su M. Y., Hsu C. M., Ho Y. P., Lien J. M. (2005), "Endoscopic mucosal resection for colonic non-polypoid neoplasms", *Am J Gastroenterol*, 100 (10), pp. 2174-9.
154. Tada M., Shimada M., al. M. Mizumachi et (1984), "Development of the strip-off biopsy", *Gastroenterological Endoscopy*, 26 (6), pp. 833-9.
155. Tajiri H., Kitano S. (2004), "Complications associated with endoscopic mucosal resection: Definition of bleeding that can be viewed as accidental", *Digestive Endoscopy*, 16 (Suppl.), pp. S134-S6.

156. Taku K., Sano Y., Fu K. I., Saito Y. (2007), "Iatrogenic perforation associated with therapeutic colonoscopy: a multicenter study in Japan", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22 (9), pp. 1409-14.
157. Tamegai Y., Saito Y., Masaki N. et al. (2007), "Endoscopic submucosal dissection: a safe technique for colorectal tumors", *Endoscopy*, 39 (5), pp. 418-22.
158. Tanaka S., Hirata M., Oka S. et al. (2008), "Clinical significance of narrow band imaging (NBI) in diagnosis and treatment of colorectal tumor", *Gastroenterol Endosc*, (50), pp. 1289-97.
159. Tischendorf J. J., Wasmuth H. E., Koch A., Hecker H., Trautwein C., Winograd R. (2007), "Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study", *Endoscopy*, 39 (12), pp. 1092-6.
160. Togashi K., Hewett D. G., Radford-Smith G. L., Francis L. et al (2009), "The use of indigocarmine spray increases the colonoscopic detection rate of adenomas", *Journal of gastroenterology*, 44 (8), pp. 826-33.
161. Tsuda S., Veress B., Tóth E., Fork F-T. (2002), "Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study", *Gut*, 51, pp. 550-5.
162. Tung S. Y., Wu C. S. (2003), "Clinical outcome of endoscopically removed early colorectal cancer", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 18 (10), pp. 1175-9.
163. Uedo N., Nemeth A., Johansson G. W., Toth E., Thorlaciuss H. (2015), "Underwater endoscopic mucosal resection of large colorectal lesions", *Endoscopy*, 47 (2), pp. 172-4.
164. Uno Y., Munakata A. (1994), "The non-lifting sign of invasive colon cancer", *Gastrointestinal endoscopy*, 40 (4), pp. 485-9.
165. Uraoka T., Fujii T., Saito Y., Sumiyoshi T. (2005), "Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR", *Gastrointestinal endoscopy*, 61 (6), pp. 736-40.
166. Urbansi S. J. et al (1984), "Mixed hyperplastic adenomatous polyps-An underdiagnosed entity", *Am J Surg Pathol*, 8 (7), pp. 524-37.
167. Voudoukis E., Tribonias G., Tavernaraki A. et al. (2015), "Use of a double-channel gastroscope reduces procedural time in large left-sided colonic endoscopic mucosal resections", *Clinical endoscopy*, 48 (2), pp. 136-41.
168. Wada Y., Kudo S., Kashida H. et al. (2009), "Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system", *Gastrointest Endos*, 70 (3), pp. 522-31.

169. Walsh R. M., Ackroyd F. W., Shellito P. C. (1992), "Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 38, pp. 303-9.
170. Wang F. W., Hsu P. I., Chuang H. Y., Tu M. S. et al (2014), "Prevalence and Risk Factors of Asymptomatic Colorectal Polyps in Taiwan", *Gastroenterol Res Pract*, 2014, pp. 1-8.
171. Waye J. D., Rex D. K., Williams C. B. (2009), *Colonoscopy Principles and Practice Colonoscopy*, Willey-Blackwell, United Kingdom, pp.
172. Wilcox G.M., Anderson P. B., Colacchio T. A. (1986), "Early invasive carcinoma in colonic polyps. A review of the literature with emphasis on the assessment of the risk of metastasis", *Cancer*, 57 (1), pp. 160-71.
173. Williams G. T., Arthur J. F., Bussey H. J. R., Morson B. C. (1980), "Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum", *Histopathology*, 4, pp. 155-70.
174. Winawer S. J., Zauber A. G., Fletcher R. H. et al (2006), "Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society", *Gastroenterology*, 130, pp. 1872–85.
175. Wolber A. R., Owen D. A. (1991), "Flat Adenomas of the Colon", *Hum pathol*, 22, pp. 70-4.
176. Yamamoto H., Kawata H., Sunada K., Satoh K. et al (2002), "Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate", *Gastrointestinal endoscopy*, 56 (4), pp. 507-12.
177. Yasuda K., Inomata M., Shiromizu A. et al. (2007), "Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection", *Dis Colon Rectum*, 50 (9), pp. 1370-6.
178. Yokota T., Sugihara K., Yoshida S. (1994), "Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions", *Dis Colon Rectum*, 37 (11), pp. 1108-11.
179. Yoshikane H., Hidano H., Sakakibara A., Niwa Y., Goto H. (2001), "Efficacy of a Distal Attachment in Endoscopic Resection of Colorectal Polyps Situated behind Semilunar Folds", *Endoscopy*, 33 (5), pp. 440-2.
180. Zlatanovic J., Waye J. D., Kim P. J., Baiocco P. J. (1999), "Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma", *Gastrointest Endos*, 49, pp. 731-5.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN
ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Tạ Quyết (2018), “Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của polyp không cuống đại - trực tràng”, *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 22, Số 2, tr. 117-120.
2. Nguyễn Tạ Quyết (2018), “Kết quả sớm kỹ thuật cắt niêm mạc điều trị Polyp không cuống đại – trực tràng”, *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 22, Số 2, tr. 127-130.

Tài liệu tham khảo:

1. Nguyễn Thị Chín, Nguyễn Văn Quân (2013), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của bệnh polyp đại trực tràng tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng", *Y học thực hành*, 899 (12), pp. 31-6.
2. Võ Hồng Minh Công, Trịnh Tuấn Dũng, Vũ Văn Khiên (2013), "Vai trò của nội soi, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch ở bệnh nhân có polyp đại trực tràng kích thước trên 1 cm", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 17 (6), pp. 39 - 48.
3. Võ Hồng Minh Công, Trịnh Tuấn Dũng, Vũ Văn Khiên. (2013), "Vai trò của nội soi, mô bệnh học trong chẩn đoán polyp đtt và đtt ung thư hóa", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (6), pp. 32-8.
4. Quách Trọng Đức, Nguyễn Thúy Oanh. (2007), "Nghiên cứu phân bố polyp tuyến đại – trực tràng theo vị trí và kích thước polyp", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (4), pp. 242-7.
5. Thái Thị Hoài, Trần Văn Huy (2006), "Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của polype đại trực tràng ở bệnh viện trường đại học Y khoa Huế", *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam*, 1 (3), pp. 86-7.
6. Lê Quang Nhân (2012), *Nghiên cứu phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi điều trị thương tổn tân sinh ở niêm mạc dạ dày*, *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*, pp.
7. Nguyễn Thúy Oanh (2000), *Nghiên cứu chẩn đoán và xử trí polyp-ung thư qua nội soi đại tràng ống mềm*, *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*, pp.
8. Nguyễn Thúy Oanh, Quách Trọng Đức, Lê Quang Nhân (2011), "Đặc điểm lâm sàng - nội soi của nhóm có tiền căn gia đình ung thư đại - trực tràng", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15 (1), pp. 26-30.
9. Bùi Nhuận Quý, Nguyễn Thúy Oanh (2013), "Khảo sát mối liên quan giữa lâm sàng, nội soi và giải phẫu bệnh của polyp đại trực tràng", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (6), pp. 19-24.
10. Nguyễn Tạ Quyết, Lê Quang Nhân, Nguyễn Thúy Oanh. (2012), "Cắt niêm mạc điều trị polyp không cuống và ung thư sớm đại trực tràng qua nội soi", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16 (1), pp. 79-83.
11. Nguyễn Duy Thắng (2013), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học polyp đại trực tràng tại Bệnh viện Nông Nghiệp", *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 17 (3), pp. 85 - 9.
12. Nguyễn Sào Trung (2006), "Đặc điểm giải phẫu bệnh - nội soi của polyp đại trực tràng", *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 10 (4), pp. 205-11.
13. Kiều Văn Tuấn và cs (2005), "Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh và kết quả điều trị qua nội soi của bệnh polyp đại – trực tràng ở bệnh viện

Bạch Mai từ 5/2002 – 5/2004", *Tập san hội nghị khoa học tiêu hóa toàn quốc lần 11*, pp. 13-5.

14. Abe S., Terai T., Sakamoto N., Beppu K. et al. (2006), "Clinicopathological features of nonpolypoid colorectal tumors as viewed from the patient's background", *Journal of gastroenterology*, 41 (4), pp. 325-31.

15. Adachi M., Muto T., Okinaga K., Morioka Y. (1991), "Clinicopathologic Features of the Flat Adenoma", *Dis Colon Rectum*, 34, pp. 981-6.

16. Akahoshi K., S Yoshinaga, A Soejima, T Nagaie et al. (2001), "Transit endoscopic ultrasound of colorectal cancer using a 12 MHz catheter probe", *Br J Radiol*, 74, pp. 1017–22.

17. Akasu T., Kondo H., al. Y. Moriya et (2000), "Endorectal Ultrasonography and Treatment of Early Stage Rectal Cancer", *World J Surg*, 24, pp. 1061–8.

18. Aotake T., Lu C. D., Chiba Y., Muraoka R., Tanigawa N. (1999), "Changes of Angiogenesis and Tumor Cell Apoptosis during Colorectal Carcinogenesis", *Clin Cancer Res*, 5, pp. 135–42.

19. Arebi N., Swain D., Suzuki N. et al. (2007), "Endoscopic mucosal resection of 161 cases of large sessile or flat colorectal polyps", *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42 (7), pp. 859-66.

20. Bahin F. F., Rasouli K. N., Byth K., Hourigan L. F. (2016), "Prediction of Clinically Significant Bleeding Following Wide-Field Endoscopic Resection of Large Sessile and Laterally Spreading Colorectal Lesions: A Clinical Risk Score", *Am J Gastroenterol*, 111 (8), pp. 1115-22.

21. Bai Y., Fang J., Zhao SB., Wang D. (2017), "Impact of preprocedure simethicone on adenoma detection rate during colonoscopy", *Endoscopy*, 50 (2), pp. 128-36.

22. Bedenne L., Faivre J., Boutron M. C., Piard F., JM.Cauvin, Hillon P. (1992), "Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancer", *Cancer*, 69, pp. 883-88.

23. Bergmann U., Beger H. G. (2003), "Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma", *Surgical endoscopy*, 17 (3), pp. 475-9.

24. Bert V., Eric R. F., Stanley R. H. (1988), "Genetic alternations during colorectal-tumor development", *Dis Colon Rectum*, 31, pp. 236–43.

25. Binmoeller K. F., Bohnacker S., Seifert H., Thonke F. (1996), "Endoscopic snare excision of "giant" colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 43, pp. 183-8.

26. Bories E., Pesenti C., Monges G., Lelong B. (2006), "Endoscopic mucosal resection for advanced sessile adenoma and early-stage colorectal carcinoma", *Endoscopy*, 38 (3), pp. 231-5.

27. Brooker J. C., Saunders B. P., Shah S. G., Thapar C. J. et al (2002), "Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: A randomized controlled trial", *Gastroenterol Endosc*, 56 (3), pp. 333-8.
28. Chandra A., Sheikh A. A., Cerar A., Talbot I. C. (2006), "Clinico-pathological aspects of colorectal serrated adenomas", *World J Gastroenterol*, 12 (17), pp. 2770-2.
29. Chiu H. M., Chang C. Y., Chen C. C. et al. (2007), "A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia", *Gut*, 56 (3), pp. 373-9.
30. Chiu H. M., Lin J. T., Chen C. C., Lee Y. C. et al (2009), "Prevalence and characteristics of nonpolypoid colorectal neoplasm in an asymptomatic and average-risk Chinese population", *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7 (4), pp. 463-70.
31. Conio M, Ponchon T., Blanche S., Filiberti R. (2006), "Endoscopic mucosal resection", *Am J Gastroenterol*, 101 (3), pp. 653-63.
32. Deyhle P., Largiadér F., Jenny S., Fumagalli I. (1973), "A Method for Endoscopic Electroresection of Sessile Colonic Polyps", *Endoscopy*, 5, pp. 38-40.
33. Diebold M. D., E. Samalin, C. Merle, al Bouche O. et (2004), "Colonic flat neoplasia: frequency and concordance between endoscopic appearance and histological diagnosis in a French prospective series", *Am J Gastroenterol*, 99 (9), pp. 1795-800.
34. Dixon M. F. (2002), "Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited", *Gut*, 51, pp. 130-1.
35. Doniec J. M., Lo'hner M. S., Schniewind B., Bokelmann F. (2003), "Endoscopic removal of large colorectal polyps: prevention of unnecessary surgery?", *Dis Colon Rectum*, 46, pp. 340-8.
36. Feitoza A. B., Gostout C. J., Burgart L. J., Burkert A., Herman L. J., Rajan E. (2003), "Hydroxypropyl methylcellulose: A better submucosal fluid cushion for endoscopic mucosal resection", *Gastrointestinal endoscopy*, 57 (1), pp. 41-7.
37. Ferrara F., Luigiano C., Ghersi S., Fabbri C. et al (2010), "Efficacy, safety and outcomes of 'inject and cut' endoscopic mucosal resection for large sessile and flat colorectal polyps", *Digestion*, 82 (4), pp. 213-20.
38. Franzin G., Novelli P. (1982), "Adenocarcinoma occurring in a hyperplastic (Metaplastic) polyp of colon", *Endoscopy*, 14, pp. 28-30.
39. Fujii T., Rembacken B. J., Dixon M. F., Yoshida S., Axon A. T. R. (1998), "Flat Adenomas in the United Kingdom: Are treatable cancers being missed?", *Endoscopy*, 30, pp. 437-43.

40. Fujita M., Tsuruta O., Ikeda H., Toyonaga A., Tanikawa K. (1997), "Local recurrence of colorectal tumors after Endoscopic Mucosal Resection: Evaluation of the lateral margin of resected specimen by stereomicroscopy", *International Journal of Oncology*, 11, pp. 533-8.
41. Fujiya M., Moriichi K., Saitoh Y., Watari J., Kohgo Y. (2009), "Endoscopic piecemeal resection is a practical option to cure colorectal tumors", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 21 Suppl 1, pp. S28-S30.
42. Fujiya M., Tanaka K., Dokoshi T., Tominaga M. et al (2015), "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", *Gastrointestinal endoscopy*, 81 (3), pp. 583-95.
43. Gomez V., Racho R. G., Woodward T. A., Wallace M. B. (2014), "Colonic endoscopic mucosal resection of large polyps: Is it safe in the very elderly?", *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46 (8), pp. 701-5.
44. Gorgun E., Church J. (2009), "Flat adenomas of the large bowel: a single endoscopist study", *Dis Colon Rectum*, 52 (5), pp. 972-7.
45. Goto H., Oda Y., Murakami Y. et al. (2006), "Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan", *Gastroenterology*, 131 (1), pp. 40-6.
46. Gotoda T., Kondo H., H. Ono et al. (1999), "A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions. report of two cases", *Gastrointestinal endoscopy*, 50 (4), pp. 560-3.
47. Hamilton S. R., Aaltonen L. A. (2000), "Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System", *International Agency for Research on Cancer*, pp. 103-42.
48. Hayashi N., Tanaka S., Hewett D. G. et al. (2013), "Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification", *Gastrointestinal endoscopy*, 78 (4), pp. 625-32.
49. Hewett D. G., Kaltenbach T., Sano Y. et al. (2012), "Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging", *Gastroenterology*, 143 (3), pp. 599-607.
50. Higaki S., Hashimoto S., Harada K., Nohara H., Saito Y., Gondo T., Okita K. (2003), "Long-Term Follow-Up of Large Flat Colorectal Tumors Resected Endoscopically", *Endoscopy*, 35 (10), pp. 845-9.
51. Hiki Y. (1996), "Endoscopic mucosal resection (EMR) for early gastric cancer", *Jpn J Surg*, 97 (4), pp. 273-8.

52. Hirao M., Masuda K., Asanuma T. et al. (1988), "Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine", *Gastrointest Endos*, 34 (3), pp. 264–9.
53. Hosokawa K., Yoshida S. (1998), "Recent advances in endoscopic mucosal resection for early gastric cancer", *Gan To Kagaku Ryoho*, 25 (4), pp. 476-83.
54. Hotta K., Fujii T., Saito Y., Matsuda T. (2009), "Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors", *International journal of colorectal disease*, 24 (2), pp. 225-30.
55. Hotta K., Saito Y., Matsuda T., Shinohara T., Oyama T. (2010), "Local recurrence and surveillance after endoscopic resection of large colorectal tumors", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 22 Suppl 1, pp. S63-S8.
56. Hurlstone D., Cross S. S., Adam I., Shorthouse A. J., Brown S., D. S. Sanders, Lobo A. J. (2003), "A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom", *The American Journal of Gastroenterology*, 98 (11), pp. 2543-9.
57. Hurlstone D. P., Sanders D. S., Cross S. S., Adam I. (2004), "Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection", *Gut*, 53, pp. 1334–9.
58. Hurlstone D.P., Cross S. S., Drew K., Adam I., Shorthouse A. J. (2004), "An Evaluation of colorectal EMR using High Magnification chromoscopic colonoscopy", *Endoscopy*, 36 (6), pp. 491-8.
59. Hyman N. H., Anderson P., Blasyk H. (2004), "Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer", *Dis Colon Rectum*, 47 (12), pp. 2101-4.
60. Iishi H., Tatsuta M., al. K. Iseki et (2000), "Endoscopic piecemeal resection with submucosal saline injection of large sessile colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 51 (697-700.), pp.
61. Imperiale T. F., Wagner D. R., Lin C. Y., al G. N. Larkin. et (2002), "Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age", *N Engl J Med*, 346 (23), pp. 1781-5.
62. Inoue H., Kawano T., Tani M., Takeshita K., Iwai T. (1999), "Endoscopic Mucosal Resection Using a Cap: Techniques for Use and Preventing Perforation", *Can J Gastroenterol*, 13 (6), pp. 477-80.
63. Inoue H., Takeshita K., Hori H., Muraoka Y., Yoneshima H., Endo M. (1993), "Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesions", *Gastrointestinal endoscopy*, 39 (1), pp. 58-62.
64. Irina I. V., Marcel T., Lidia C., Oliviu P., Alina T. (2014), "Increasing Prevalence of Right-Sided Colonic Adenomas in a High-Volume Endoscopy

Department in Romania: Implications for Colorectal Cancer Screening", *J Gastrointestin Liver Dis*, 23 (2), pp. 147-51.

65. Ishiguro A., Uno Y., Ishiguro Y., Munakata A., Morita T. (1999), "Correlation of lifting versus non-lifting and microscopic depth of invasion in early colorectal cancer", *Gastrointestinal endoscopy*, 50, pp. 329-33.

66. Jameel J. K., Pillinger S. H., Moncur P., Tsai H. H., Duthie G. S. (2006), "Endoscopic mucosal resection (EMR) in the management of large colo-rectal polyps", *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 8 (6), pp. 497-500.

67. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum (1983), . "General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I. Clinical classification". *Jpn J Surg*, 13, pp. 557-73.

68. Jaramillo E, Watanabe M., Slezak P., Rubio C. (1995), "Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy", *Gastrointestinal endoscopy*, 42 (2), pp. 114-1122.

69. Jass J. R., Young J., Leggett B. A. (2000), "Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum", *Histopathology*, 37, pp. 295-301.

70. Kaltenbach T., Soetikno R. (2013), "Endoscopic resection of large colon polyps", *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 23 (1), pp. 137-52.

71. Kaltenbach T., Soetikno R. (2010), "Endoscopic Mucosal Resection of Non-polypoid Colorectal Neoplasm", *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 20, pp. 503–14.

72. Kanao H., Tanaka S., Oka S., Hirata M., Yoshida S., Chayama K. (2009), "Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors", *Gastrointestinal endoscopy*, 69 (3 Pt 2), pp. 631-6.

73. Kanehara (1997), "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma"

1st English ed, pp.

74. Karita M., Cantero D., Okita K. (1993), "Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia", *Am J Gastroenterol Hepatol*, 88, pp. 1421-3.

75. Karita M., Tada M., Okita K., Kodama T. (1991), "Endoscopic therapy for early colon cancer: the strip biopsy resection technique", *Gastrointestinal endoscopy*, 37, pp. 128-32.

76. Kato H., Haga S., Endo S. et al. (2001), "Lifting of lesion during Endoscopic Mucosal Resection of Early Colorectal Cancer: Implication for the Assessment of Resectability", *Endoscopy*, 33 (7), pp. 568-73.

77. Kim H. H., Park S. J., Lee S. H., Park H. U. (2011), "Efficacy of endoscopic submucosal resection with a ligation device for removing small rectal carcinoid

tumor compared with endoscopic mucosal resection: Analysis of 100 cases", *Digestive Endoscopy*, 24 (3), pp. 159-63.

78. Kim M. N., Kang J. M., Yang J. I., Kim B. K. et al (2011), "Clinical features and prognosis of early colorectal cancer treated by endoscopic mucosal resection", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26 (11), pp. 1619-25.

79. Kim W. H, Hoon S. J., Il K. T., Kwan S. S. et al (2003), "Colorectal flat neoplasia", *Digestive and Liver Disease*, 35 (3), pp. 165-71.

80. Kishihara T., Chino A., Uragami N., Yoshizawa N., Imai M., Ogawa T., Igarashi M. (2012), "Usefulness of sodium hyaluronate solution in colorectal endoscopic mucosal resection", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 24 (5), pp. 348-52.

81. Knabe M., Pohl J., Gerges C., Ell C., Neuhaus H., Schumacher B. (2014), "Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study", *Am J Gastroenterol*, 109 (2), pp. 183-9.

82. Kobayashi K., Kida M., al. T. Katsumata et (2003), "Clinical role of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of early colorectal cancer and selecting the treatment procedure", *Digestive Endoscopy*, 15, pp. 298–305.

83. Kubota O., Kino I., Kimura T., Harada Y. (1996), "Nonpolypoid Adenomas and Adenocarcinomas Found in Background Mucosa of Surgically resected Colons Nonpolypoid", *Cancer*, 72, pp. 621-6.

84. Kudo S. (1993), "Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer", *Endoscopy*, 25, pp. 455–61.

85. Kudo S., Kashida H., Tamura T. et al. (2000), "Colonoscopic Diagnosis and Management of Nonpolypoid Early Colorectal Cancer", *World Journal of Surgery*, 24 (9), pp. 1081-90.

86. Kudo S., Lambert R., Allen J. I., Fujii H. et al (2008), "Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa", *Gastrointestinal endoscopy*, 68 (4 Suppl), pp. S3-S47.

87. Kudo S., Tamura S., Hirota S., Sano Y. et al (1995), "The Problem of De Novo Colorectal Carcinoma", *European Journal of Cancer*, 31A (718), pp. 1118-20.

88. Lambert R. et al. (2005), "Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract", *Endoscopy*, 37 (6), pp. 570-8.

89. Larghi A., Waxman I. (2005), "Endoscopic Mucosal Resection. Treatment of neoplasm", *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*, 15, pp. 431– 54.

90. Liaquat H., Rohn E., Rex D. K. (2013), "Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions", *Gastrointestinal endoscopy*, 77 (3), pp. 401-7.

91. Lim T. R., Mahesh V., Singh S., Tan B. HL. (2010), Endoscopic Mucosal Resection of colorectal polyps in typical UK hospital", *World J Gastroenterol*, 16 (42), pp. 5324-8.
92. Longacre T. A., Fenoglio-Preiser C. M. (1990), "Mixed hyperplastic Adenomatous Polyps/ Serrated Adenomas: A Distinct form of colorectal neoplasia", *Am J Surg Pathol*, 14 (6), pp. 524-37.
93. Lucendo A. J., Guagnozzi D., Angueira T., Gonzalez-Castillo S. (2013), "The relationship between proximal and distal colonic adenomas: is screening sigmoidoscopy enough in the presence of a changing epidemiology?", *European journal of gastroenterology & hepatology*, 25 (8), pp. 973-80.
94. Luigiano C., Consolo P., Scaffidi M. G., Strangio G. et al (2009), "Endoscopic mucosal resection for large and giant sessile and flat colorectal polyps: a single-center experience with long-term follow-up", *Endoscopy*, 41 (10), pp. 829-35.
95. Machida H., Sano Y., Hamamoto Y., et al. (2004), "Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions. a pilot study", *Endoscopy*, 36, pp. 1094-8.
96. Maguire L. H., Shellito P. C. (2014), "Endoscopic piecemeal resection of large colorectal polyps with long-term followup", *Surgical endoscopy*, 28 (9), pp. 2641-8.
97. Mansoor I. (2002), "Clinicopathological Analysis Of Serrated Adenomas Of The Colorectum", *The Internet Journal of Pathology*, 2 (2), pp. 1-5.
98. Masaki T., Sheffield J. P., Talbot I. C., Williams C. B. (1994), "Non-polypoid adenoma of large intestine", *Int J Colorectal Dis*, 9 (4), pp. 180-3.
99. Matsuda T., Saito Y., Hotta K., Sano Y., Fujii T. (2010), "Prevalence and clinicopathological features of nonpolypoid colorectal neoplasms: should we pay more attention to identifying flat and depressed lesions?", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 22 Suppl 1, pp. S57-62.
100. Matsumoto T., Iida M., Kuwano Y., Tada S., Yao T., Fujishima M. (1992), "Minute non-polypoid adenoma of the colon detected by colonoscopy: correlation between endoscopic and histologic findings", *Gastrointestinal endoscopy*, 38 (6), pp. 645-50.
101. Michael J., Winawer J., Graham Z., Leonard S., Stephen S. (1990), "Patient and Polyp Characteristics Associated With High-Grade Dysplasia in Colorectal Adenomas", *Gastroenterology*, 98, pp. 371-9.
102. Mitooka H., Fujimori T., Maeda S., Nagasako K. (1995), "the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule", *Gastrointestinal endoscopy*, 41, pp. 453-9.

103. Morson B. C. (1974), "The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel", *Proc roy Soc Med* 67, pp. 451-57.
104. Morson B. C. (1968), "Precancerous and early malignant lesions of the large intestine", *Brit J Surg*, 10, pp. 725-31.
105. Mukai M., Iwase H., Himeno S., Ishii M., Yasuda, Nakazaki H., Makuuchi H. (2001), "A Novel Approach to Endoscopic Colorectal Mucosal Resection Using a Three-Channel Outer Tube and Multiple Forceps: An Experimental Assessment", *Endoscopy*, 33 (3), pp. 253-6.
106. Muto T., Kamiya J., Sawada T., Konishi F. (1985), "Small "Flat Adenoma" of the Large Bowel with Special Reference to Its Clinicopathologic Features", *Dis Colon Rectum*, 28, pp. 847-85.
107. Muto T., Kamiya J., Sawada T., Morioka Y. (1983), "Morphogenesis of Human Colonic Cancer", *Dis Colon Rectum*, 26, pp. 257-62.
108. Nakajo K., Tamura S., Hiroi M., Onishi S., Yasuda N. (2007), "Evaluation of the Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Pt1 Stage Colorectal Carcinoma: Indication for an Endoscopic Mucosal Resection", *Digestive Endoscopy*, 19 (4), pp. 174-9.
109. Nam Y. J., Kim K. O., Park C. S., Lee S. H., Jang B. I. (2017), "Clinicopathological features of colorectal polyps in 2002 and 2012", *The Korean journal of internal medicine*, 8, pp. 1-7.
110. Neugut A. I., Jacobson J. S. (1993), "Epidemiology of Colorectal Adenomatous Polyps", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2, pp. 159-76.
111. Nikami T., Saito S., Tajiri H., Ikegami M. (2009), "The Evaluation of Histological Atypia and Depth of Invasion of Colorectal Lesions Using Magnified Endoscopy with Narrow-band Imaging", *Gastroenterol Endosc*, (51), pp. 10–9.
112. Nishizawaa T., Yahagi N. (2017), "Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: technique and new directions", *Endoscopy*, 33, pp. 1-5.
113. Nouraie M., Hosseinkhah F., Brim H. et al. (2010), "Clinicopathological features of colon polyps from African-Americans", *Digestive diseases and sciences*, 55 (5), pp. 1442-9.
114. O'brien M. J., Winawer S. J., Zauber A. G., Bushey M. T. (2004), "Flat Adenomas in the National Polyp Study: Is There Increased Risk for High-Grade Dysplasia Initially or During Surveillance?", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2 (10), pp. 905–11.
115. Ohkuwa M., Hosokawa K., Boku N. et al. (2001), "New endoscopic treatment for Intramucosal Gastric Tumors Using an Insulated-Tip Diathermic Knife", *Endoscopy*, 33 (3), pp. 221-6.

116. Oka S., Tanaka S., Kanao H., Ishikawa H. et al. (2010), "Current status in the occurrence of postoperative bleeding, perforation and residual/local recurrence during colonoscopic treatment in Japan", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 22 (4), pp. 376-80.
117. Oka S., Tanaka S., Saito Y., Iishi H. et al. (2015), "Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan", *Am J Gastroenterol*, 110 (5), pp. 697-707.
118. Ono H., Hasuike N., Inui T. et al. (2008), "Usefulness of a novel electro-surgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer", *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 11 (1), pp. 47-52.
119. Park D. H., Kim H. S., Kim W. H., Kim T. I. et al. (2008), "Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia", *Dis Colon Rectum*, 51 (1), pp. 43-9.
120. Parra B. A., Gimeno G. A., D. Nicolás. P., G. Candelaria. (2006), "Risk for high-grade dysplasia or invasive carcinoma in colorectal flat adenomas in a Spanish population", *Gastroenterol Hepatol*, 29 (10), pp. 602-9.
121. Participants Paris Workshop (2002), "The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon", *Gastrointest endos*, Volume 58 (6 (suppl)), pp. S1-S43.
122. Philippe A. S. (2010), "Large endoscopic mucosal resection for colorectal tumors exceeding 4 cm", *World Journal of Gastroenterology*, 16 (5), pp. 588.
123. Pohl J., Schneider A., Vogell H., Mayer G. et al (2010), "Pan-colonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial", *Gut*, 60 (4), pp. 485-90.
124. Rajendra S., K. Kutty, N. Karim (2003), "Flat colonic adenomas in Malaysia: Fact or fancy?", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 18, pp. 701-4.
125. Rembacken B. J., Fujii T., Cairns A. et al. (2000), "Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK", *The Lancet*, 355 (9211), pp. 1211-4.
126. Rembacken B. J., Gotoda T., Axon A. T. R. (2001), "Review Endoscopic Mucosal Resection", *Endoscopy*, 33 (8), pp. 709-18.
127. Rubio C. A., Kumagai J., Kanamori T., Yanagisawa A., Nakamura K., Kato Y. (1995), "Flat Adenomas and Flat Adenocarcinomas of the Colorectal Mucosa in Japanese and Swedish Patients ", *Dis Colon Rectum* 38 (10), pp. 1075-9.

128. Ryuichi K., Takano M., Takagi K. et al. (1995), "Management of early invasive colorectal cancer: Risk of recurrence and clinical guidelines", *Dis Colon Rectum*, 38 (12), pp. 1286-95.
129. Saitoh Y., Waxman I., West A. B., Popnikolov N. K. (2001), "Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population", *Gastroenterology*, 120 (7), pp. 1657-65.
130. Sanaka M. R., Gohel T., Podugu A., Kiran R. P. (2014), "Adenoma and sessile serrated polyp detection rates: variation by patient sex and colonic segment but not specialty of the endoscopist", *Dis Colon Rectum*, 57 (9), pp. 1113-9.
131. Sano Y., Emura F., Ikematsu H. (2009), Narrow-band Imaging. Jerome, D. W. "Colonoscopy: Principles and Practice" *Blackwell Publishing Ltd*, pp. 514-26.
132. Sano Y., Horimatsu T., Fu K. I., Katagiri A., Muto M., Ishikawa H. (2006), "Magnifying Observation Of Microvascular Architecture Of Colorectal Lesions Using A Narrow-Band Imaging System", *Digestive Endoscopy*, 18 (Suppl. 1), pp. S44-S51.
133. Sano Y., Ikematsu H., Fu K. I., Emura F. (2009), "Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 69 (2), pp. 278-83.
134. Sano Y., Kobayashi M., Hamamoto Y., et al. (2001), "New diagnostic method based on color imaging using narrow-band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract [abstract]", *Gastrointestinal endoscopy*, 53, pp. 125.
135. Sano Y., Tanaka S., Kudo S. E. et al. (2016), "Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team", *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 28 (5), pp. 526-33.
136. Sato E., Ouchi A., Sasano N., Ishidate T. (1976), "Polyps and diverticulosis of large bowel in autopsy population of Akita prefecture, compared with Miyagi. High risk for colorectal cancer in Japan", *Cancer*, 37, pp. 1316-21.
137. Schlemper R. J., Hirata I., Dixon M. F. (2002), "The Macroscopic Classification of Early Neoplasia of the Digestive Tract", *Endoscopy*, 34 (2), pp. 163-8.
138. Schlemper R. J., Riddell R. H., Kato Y., Borchard F. (2000), "The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia", *Gut*, 47 (2), pp. 251-5.
139. Seo G. J., Sohn D. K., Han K. S., Hong C. W. et al. (2010), "Recurrence after endoscopic piecemeal mucosal resection for large sessile colorectal polyps", *World J Gastroenterol*, 16 (22), pp. 2806-11.
140. Seo M., Song E. M., Kim G. U., Hwang S. W. et al. (2017), "Local recurrence and subsequent endoscopic treatment after endoscopic piecemeal mucosal resection with or without precutting in the colorectum", *Intestinal research*, 15 (4), pp. 502-10.

141. Serrano M., Ferro S. M. De, Fidalgo P., Lage P. (2012), "Endoscopic Mucosal Resection of Superficial colorectal neoplasms: Review 140 cases", *Acta Med Port* 2012 Sep-Oct;25(5):, 25 (5), pp. 288-96.
142. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., M. T., Aizawa S., Ishikawa E. (1989), "Early Colorectal Carcinoma With Special Reference to Its Development de Novo", *Cancer*, 64, pp. 1138-46.
143. Shioji K., Suzuki Y., Kobayashi M., Nakamura A. et al (2003), "Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy", *Gastrointestinal endoscopy*, 57 (6), pp. 691-4.
144. Siegel R. L., Ward E. M., Jemal A. (2012), "Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008", *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 21 (3), pp. 411-6.
145. Soetikno R., Friedland S., Kaltenbach T., Chayama K., Tanaka S. (2006), "Nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms", *Gastroenterology*, 130 (2), pp. 566-76; quiz 88-9.
146. Soetikno R., Kaltenbach T. (2010), "Dynamic submucosal injection technique", *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 20 (3), pp. 497-502.
147. Soetikno R. M., Kaltenbach T., Rouse R. V., al. W. Park et (2008), "Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults", *JAMA*, 299 (9), pp. 1027-35.
148. Stergiou N., Riphhaus A., Lange P., Menke D., Kockerling F., Wehrmann T. (2003), "Endoscopic snare resection of large colonic polyps: how far can we go?", *International journal of colorectal disease*, 18 (2), pp. 131-5.
149. Stolte M., Beckte B. (1995), "Colorectal Mini-De Novo Carcinoma: a reality in Germany too", *Endoscopy*, 27, pp. 286-90.
150. Su M. Y., Hsu C. M., Ho Y. P., Lien J. M. (2005), "Endoscopic mucosal resection for colonic non-polypoid neoplasms", *Am J Gastroenterol*, 100 (10), pp. 2174-9.
151. Tada M., Shimada M., al. M. Mizumachi et (1984), "Development of the strip-off biopsy", *Gastroenterological Endoscopy*, 26 (6), pp. 833-9.
152. Tajiri H., Kitano S. (2004), "Complications associated with endoscopic mucosal resection: Definition of bleeding that can be viewed as accidental", *Digestive Endoscopy*, 16 (Suppl.), pp. S134-S6.
153. Taku K., Sano Y., Fu K. I., Saito Y. (2007), "Iatrogenic perforation associated with therapeutic colonoscopy: a multicenter study in Japan", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22 (9), pp. 1409-14.

154. Tamegai Y., Saito Y., Masaki N. et al. (2007), "Endoscopic submucosal dissection: a safe technique for colorectal tumors", *Endoscopy*, 39 (5), pp. 418-22.
155. Tanaka S., Haruma K., Oka S., Takahashi R. et al (2001), "Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm", *Gastrointestinal endoscopy*, 54 (1), pp. 62-6.
156. Tanaka S., Hirata M., Oka S. et al. (2008), "Clinical significance of narrow band imaging (NBI) in diagnosis and treatment of colorectal tumor", *Gastroenterol Endosc*, (50), pp. 1289-97.
157. Tischendorf J. J., Wasmuth H. E., Koch A., Hecker H., Trautwein C., Winograd R. (2007), "Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study", *Endoscopy*, 39 (12), pp. 1092-6.
158. Togashi K., Hewett D. G., Radford-Smith G. L., Francis L. et al (2009), "The use of indigocarmine spray increases the colonoscopic detection rate of adenomas", *Journal of gastroenterology*, 44 (8), pp. 826-33.
159. Tsuda S., Veress B., Tóth E., Fork F-T. (2002), "Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study", *Gut*, 51, pp. 550-5.
160. Tung S. Y., Wu C. S. (2003), "Clinical outcome of endoscopically removed early colorectal cancer", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 18 (10), pp. 1175-9.
161. Uno Y., Munakata A. (1994), "The non-lifting sign of invasive colon cancer", *Gastrointestinal endoscopy*, 40 (4), pp. 485-9.
162. Uraoka T., Fujii T., Saito Y., Sumiyoshi T. (2005), "Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR", *Gastrointestinal endoscopy*, 61 (6), pp. 736-40.
163. Urbansi S. J. et al (1984), "Mixed hyperplastic adenomatous polyps-An underdiagnosed entity", *Am J Surg Pathol*, 8 (7), pp. 524-37.
164. Vatn M. H., Stalsberg H. (1982), "The Prevalence of Polyps of the Large Intestine: An Autopsy Study", *Cancer*, 49, pp. 819-25.
165. Wada Y., Kudo S., Kashida H. et al. (2009), "Diagnosis of colorectal lesions with the magnifying narrow-band imaging system", *Gastrointest Endos*, 70 (3), pp. 522-31.
166. Walsh R. M., Ackroyd F. W., Shellito P. C. (1992), "Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps", *Gastrointestinal endoscopy*, 38, pp. 303-9.
167. Wilcox G.M., Anderson P. B., Colacchio T. A. (1986), "Early invasive carcinoma in colonic polyps. A review of the literature with emphasis on the assessment of the risk of metastasis", *Cancer*, 57 (1), pp. 160-71.

168. Williams A. R., Balasooriya A. W., Day D. W. (1982), "Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool", *Gut*, 23, pp. 835-42.
169. Williams G. T., Arthur J. F., Bussey H. J. R., Morson B. C. (1980), "Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum", *Histopathology*, 4, pp. 155-70.
170. Wolber A. R., Owen D. A. (1991), "Flat Adenomas of the Colon", *Hum pathol*, 22, pp. 70-4.
171. Yamamoto H., Kawata H., Sunada K., Satoh K. et al (2002), "Success rate of curative endoscopic mucosal resection with circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate", *Gastrointestinal endoscopy*, 56 (4), pp. 507-12.
172. Yano T., Y. Sano, al. Iwasaki J. et (2005), "Distribution and prevalence of colorectal hyperplastic polyps using magnifying pan-mucosal chromoendoscopy and its relationship with synchronous colorectal cancer: prospective study", *Journal of gastroenterology and hepatology*, 20 (10), pp. 1572-7.
173. Yasuda K., Inomata M., Shiromizu A. et al. (2007), "Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection", *Dis Colon Rectum*, 50 (9), pp. 1370-6.
174. Yokota T., Sugihara K., Yoshida S. (1994), "Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions", *Dis Colon Rectum*, 37 (11), pp. 1108-11.
175. Yoshikane H., Hidano H., Sakakibara A., Niwa Y., Goto H. (2001), "Efficacy of a Distal Attachment in Endoscopic Resection of Colorectal Polyps Situated behind Semilunar Folds", *Endoscopy*, 33 (5), pp. 440-2.
176. Zhang S., Zheng D., Wang J., Wu J. et al. (2018), "Simethicone improves bowel cleansing with low-volume polyethylene glycol: a multicenter randomized trial", *Endoscopy*, 50 (4), pp. 412-22.
177. Zlatanovic J., Wayne J. D., Kim P. J., Baiocco P. J. (1999), "Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma", *Gastrointest Endos*, 49, pp. 731-5.