

CẬP NHẬT VỀ NỘI SOI NHUỘM MÀU

Trần Quang Trung, Trần Văn Huy
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Nội soi nhuộm màu là kỹ thuật đặc biệt kết hợp sử dụng các chất nhuộm màu trong nội soi để tăng khả năng quan sát cũng như đánh giá niêm mạc. Phát hiện sớm các tổn thương ác tính ống tiêu hóa có vai trò rất quan trọng trong cải thiện tiên lượng và nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Tuy nhiên, nội soi thường qui bằng ánh sáng trắng đơn thuần có thể bỏ sót tới 25% các trường hợp bệnh lý, nhất là những tổn thương nhỏ và dẹt hoặc phẳng. Nội soi nhuộm màu cùng với các kỹ thuật hình ảnh tiên tiến, nhất là nội soi phóng đại đã nâng cao rõ rệt khả năng chẩn đoán, nhất là ung thư sớm và đã được áp dụng cho toàn bộ ống tiêu hóa. Hơn nữa, phương pháp này còn rất hữu ích trong đánh giá loạn sản ở Barrett thực quản. Nội soi nhuộm màu còn giúp cải thiện khả năng phân biệt và nhận định xu hướng ác tính của các tổn thương nghi ngờ dựa trên đặc điểm của hình ảnh nội soi nhuộm màu và giúp đưa ra chỉ định cắt bỏ hợp lý bằng nội soi. Bài này trình bày kỹ thuật, các loại thuốc nhuộm cùng với chỉ định, áp dụng và sự phối hợp với các kỹ thuật hình ảnh hiện đại trong các phương pháp nội soi nhuộm màu cụ thể; đồng thời cung cấp các bằng chứng hiện có về ứng dụng kỹ thuật này trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Nội soi nhuộm màu

Summary

UPDATE ON CHROMOENDOSCOPY

Tran Quang Trung, Tran Van Huy
Hue University of Medicine and Pharmacy

Chromoendoscopy is a special technique used a combination dyes with endoscopy to improve visualization of the mucosa. Early detection of malignancies within the gastrointestinal tract is essential to improve the prognosis and outcome of affected patients. However, conventional white light endoscopy has a miss rate of up to 25% for gastrointestinal pathology, specifically in the context of small and flat lesions within the colon. Chromoendoscopy and other advanced imaging techniques aim at facilitating the visualization and detection of neoplastic lesions and have been applied throughout the gastrointestinal tract. Chromoendoscopy, particularly in combination with magnifying endoscopy has significantly improved means to detect neoplastic lesions in the gastrointestinal mucosa, especially early cancer. In addition, chromoendoscopy is beneficial in the upper gastrointestinal tract, especially when evaluating Barrett's oesophagus for the presence of dysplasia. Furthermore, it also improves characterization, differentiation and diagnosis of endoscopically detected suspicious lesions, and helps to delineate the extent of neoplastic lesions that may be amenable to endoscopic resection. This review discusses the technique, dyes, indications, applications and advanced endoscopic imaging methods used in various chromoendoscopic techniques, and presents a critical overview of the existing evidence supporting their use in current practice.

Key words: Chromoendoscopy

- Địa chỉ liên hệ: Trần Văn Huy, email: bstranvanhuy@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2014.3.1

- Ngày nhận bài: 15/5/2014 * Ngày đồng ý đăng: 20/6/2014 * Ngày xuất bản: 10/7/2014

1. MỞ ĐẦU

Phát hiện ung thư sớm có vai trò vô cùng quan trọng trong cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nội soi bằng ánh sáng trắng đơn thuần bỏ sót nhiều ca ung thư, nhất là những thương tổn nhỏ, phẳng. Nội soi nhuộm màu giúp nâng cao khả năng phát hiện thương tổn sớm hơn và nhạy hơn. Đây là kỹ thuật ứng dụng khả năng nhuộm mô của các hóa chất đặc biệt để làm tăng khả năng nhận biết, khu trú thương tổn trong quá trình nội soi. Tùy vào tính chất thuốc nhuộm, có thể kể đến nay gồm các loại: hấp thụ, tương phản và phản ứng.

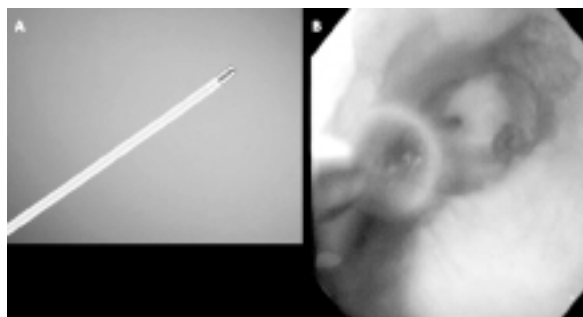
Các thuốc nhuộm hấp thụ (ví dụ Lugol và xanhmethylene) khuếch tán hoặc được hấp thụ qua lớp tế bào biểu mô đặc biệt. Thuốc nhuộm tương phản (Vd, indigo carmine) làm nổi bật “địa hình” bề mặt và các bất thường niêm mạc bằng cách thâm qua các kẽ niêm mạc. Thuốc nhuộm phản ứng (vd, đỏ Congo và đỏ phenol): thông qua các phản ứng hóa học với các thành phần tế bào tạo ra sự thay đổi màu sắc đặc hiệu. Các thuốc nhuộm sử dụng trong nội soi nhuộm màu chỉ lưu lại nhất thời, không giống như mực xăm dùng để đánh dấu các thương tổn.

Nội soi nhuộm màu được áp dụng rộng rãi trong lâm sàng và dùng cho toàn bộ ống tiêu hóa. Kỹ thuật này càng trở nên hữu ích trong việc giúp quan sát chính xác giới hạn thương tổn khi thực hiện các kỹ thuật mới như EMR, ESD hay quang động lực trị liệu. Ngoài ra, khi phối kết hợp với các phương pháp tiên tiến khác như nội soi phóng đại, nội soi hiển vi... nội soi nhuộm màu sẽ tăng khả năng chẩn đoán lên nhiều lần. So sánh với các phương pháp chẩn đoán khác như nội soi huỳnh quang, nội soi ứng dụng nguyên lý chụp cắt lớp võng mạc... thì các phương tiện cần cho nội soi nhuộm màu sẵn có hơn. Hơn nữa, kỹ thuật khá đơn giản, nhanh, chi phí vừa phải và độ an toàn cao. Tuy nhiên, việc phân tích, diễn giải các kết quả nội soi nhuộm màu không phải luôn dễ dàng, và cũng như nhiều kỹ thuật nội soi khác, vẫn chưa có thử nghiệm lâm sàng đủ lớn để đánh giá đầy đủ phương pháp này, nhất là về phương diện so sánh hiệu quả với nội soi tiêu chuẩn và mô học.

2. PHƯƠNG TIỆN

Phương tiện cần cho nội soi nhuộm màu thường cơ bản, gồm:

- Hệ thống nội soi tiêu chuẩn và catheter xịt chuyên dụng (Vd: Olympus PW-5L, Olympus America, Inc., Melville, New York). Những catheter này tái sử dụng được nhiều lần trong nhiều năm.



Hình 1. Catheter xịt dạng phun sương dùng trong nội soi nhuộm màu

(Nguồn: Courtesy of Marcia I Canto, MD, MHS)

- Thuốc nhuộm như dung dịch Lugol, xanh methylene, xanh toluidine, đỏ Congo, đỏ phenol và indigo carmine. Để lựa chọn loại thuốc nhuộm phù hợp, người nội soi cần biết các đặc tính của từng loại dung dịch nhuộm cũng như đặc điểm riêng của từng loại biểu mô.

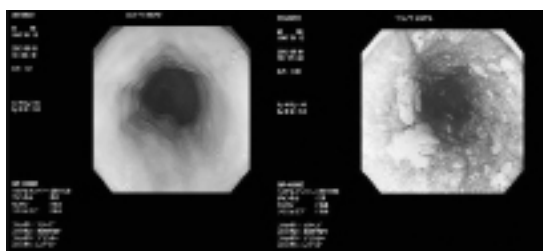
3. KỸ THUẬT CHUNG

Kỹ thuật nhuộm khá đơn giản và dễ học. Trước hết, cần chuẩn bị bệnh nhân chu đáo. Ống soi và đầu catheter cần tiếp cận gần sát với bề mặt niêm mạc, phối hợp vừa xoay, vừa xịt, vừa rút dần ống soi. Có thể dùng Atropine hoặc glucagon ngay trước lúc soi để giảm co thắt, tạo thuận lợi cho việc nhuộm và quan sát.

(Kỹ thuật cụ thể của từng loại thuốc nhuộm sẽ được trình bày trong các phần tương ứng)

4. CÁC LOẠI THUỐC NHUỘM CỤ THỂ

4.1. Dung dịch Lugol: Dung dịch Lugol chứa KI và Iot, chất này có ái lực với glycogen trong tế bào biểu mô vậy không sừng hóa. Dung dịch ban đầu cần được hòa loãng từ 1-4%, sau đó xịt 20 - 50 mL quacatheter. Biểu mô vậy bình thường sẽ được nhuộm thành đen hoặc nâu sẫm sau vài phút.



Hình 2. Hình ảnh K biểu mô tế bào vảy thực quản trước và sau nhuộm Lugol
(Nguồn: Bệnh viện Đại học Nagoya, Nhật Bản)

Hình ảnh nhuộm bất thường (không bắt màu) là kết quả của hiện tượng mất glycogen trong các tế bào vảy, xảy ra khi viêm, loạn sản hay ung thư. Nhuộm Lugol rất có ý nghĩa với bệnh nhân có nguy cơ cao của ung thư biểu mô tế bào vảy như nghiện rượu, thuốc lá, có tiền sử ung thư vùng đầu cổ. Vì thế, đây là phương pháp phổ biến nhất được dùng để phát hiện loạn sản và ung thư biểu mô vảy sớm. Lugol có thể giúp xác định ranh giới và độ lan rộng của thương tổn nên rất hữu ích trong việc định khu cho các kỹ thuật điều trị ung thư thực quản sớm như EMR và ESD.

Lugol cũng được dùng để phân biệt biểu mô vảy tái sinh và phần niêm mạc Barrett thực quản tồn dư sau các thủ thuật loại bỏ thương tổn như quang động lực trị liệu hay nhiệt đông đa cực. Vùng Barrett thực quản tồn dư sẽ không bắt màu nhuộm nhưng các tiểu đảo biểu mô vảy tái sinh và biểu mô bình thường sẽ được nhuộm thành đen hoặc nâu sẫm.

4.1.1. Hiệu quả của nhuộm Lugol

Nhuộm Lugol có độ nhạy tới 91-100% và độ đặc hiệu 40-95% trong phát hiện các tổn thương biểu mô vảy thực quản[1].

Đơn cử một số nghiên cứu đánh giá hiệu quả của nhuộm Lugol trong phát hiện tổn thương tân sản biểu mô vảy thực quản:

- Nghiên cứu trên 158 bệnh nhân có nguy cơ cao của ung thư tế bào vảy (hút thuốc, uống rượu nhiều) cho thấy Lugol làm tăng khả năng đánh giá độ lan rộng của thương tổn [2], 12 bệnh nhân trong số này bị ung thư phát hiện bằng nội soi thường trước nhuộm Lugol, sau nhuộm phát hiện thêm một bệnh nhân. Có sự khác biệt đáng kể về kích thước thương tổn giữa trước và sau khi nhuộm. Diện tích trung bình của vùng không bắt màu sau

nhuộm là 11,6 cm², so với tổn thương được xác định trước nhuộm, con số này chỉ 1,4 cm².

- Một nghiên cứu khác trên 225 bệnh nhân, Lugol làm tăng khả năng nhận diện loạn sản vừa và nặng nhưng không tăng khả năng phát hiện ung thư [9]. Trong 31 bệnh nhân loạn sản vừa, 17 (55%) được chẩn đoán sau nhuộm. Trong 35 bệnh nhân loạn sản nặng 8 trường hợp (23%) được phát hiện thêm nhờ Lugol.

4.1.2. Sự an toàn

Lugol có thể gây ra sự khó chịu thoáng qua ở vùng sau xương ức. Một thử nghiệm có đối chứng cho thấy nếu dùng dung dịch thiosulfate natri (20 mL dung dịch 5%) sau nhuộm có thể làm giảm cảm giác khó chịu sau 30 phút kết thúc thủ thuật. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng iod không nên tiến hành nhuộm Lugol. Người ta cũng đã ghi nhận vài ca dị ứng nặng, viêm thực quản do hóa chất và viêm dạ dày [3].

4.2. Xanh Methylene

Đây là loại thuốc nhuộm được hấp thu chủ động bởi biểu mô ruột non và đại tràng. Nó không nhuộm biểu mô không hấp thu như dạ dày hay thực quản nếu vùng đó còn bình thường.

Xanh Methylene đã được nghiên cứu áp dụng cho biểu mô toàn ống tiêu hóa. Tại ruột non và đại tràng, vùng không bắt màu gợi ý dị sản, tân sản, biến đổi viêm; trong khi những vùng khác của ống tiêu hóa, sự bắt màu lại chỉ ra bất thường, do quá trình dị sản loại biểu mô hấp thu (Vd, Barrett thực quản).

Xanh Methylene được dùng để:

- Hỗ trợ phát hiện Barrett thực quản và loạn sản hoặc ung thư sớm
- Tăng khả năng chẩn đoán của ung thư dạ dày sớm
- Giúp nhận diện dị sản ruột ở dạ dày. Ngoài ra, còn giúp phát hiện các vùng niêm mạc lạc chỗ (như lạc nội mạc dạ dày ở ruột non), đó là vùng không bắt màu trên nền nhuộm xanh Methylene.
- Làm nổi bật những thay đổi khó thấy ở ruột non (vd, bệnh celiac).
- Phát hiện tổn thương tân sản ở đại tràng (u tuyến và ung thư biểu mô tuyến).
- Xác định vùng viêm và các tân sản trong biểu mô ở bệnh nhân viêm loét đại trực tràng mãn tính.

4.2.1. Cách sử dụng Xanh Methylene

Xanh Methylene được dùng sau khi làm tiêu nhầy, sau nhuộm cần rửa phần thuốc dư. Lớp niêm dịch trên bề mặt cần được làm sạch để tăng sự hấp thu thuốc nhuộm. Phương pháp tiêu nhầy đầu tiên được áp dụng ở Nhật Bản bằng cách cho bệnh nhân uống dung dịch enzyme tiêu protein (proteinase hay Pronase). Sau đó ở Mỹ, người ta thay thế bằng dung dịch N-acetylcysteine 10%.

Thuốc nhuộm xịt bằng catheter tới bề mặt niêm mạc, sau đó rửa sạch phần thuốc thừa bằng xi-ranh. Việc cuối cùng nhưng khó và quan trọng nhất là phân tích kết quả. Về căn bản, cần rửa kỹ càng cho đến khi hình ảnh nhuộm niêm mạc ổn định. Sai sót thường gặp nhất là chỉ rửa qua loa sau khi nhuộm. Kết quả nhuộm dương tính khi có vùng niêm mạc được nhuộm xanh vẫn bền sau khi bơm rửa mạnh.

4.2.2. Các hình thái sau nhuộm

Như đã lưu ý ở trên, xanh methylene được hấp thu chủ động bởi các tế bào biểu mô ruột non và đại tràng hoặc biểu mô ruột lạc chỗ. Nó không nhuộm được vùng biểu mô không hấp thu. Do đó, ruột non và đại tràng bình thường sẽ cho hình ảnh được nhuộm xanh. Ngược lại, vùng bất thường, như viêm hay tân sản, sẽ không được nhuộm. Mặt khác, trong trường hợp dị sản niêm mạc ruột, như đối với tổn thương Barrett thực quản, vùng niêm mạc bất thường này sẽ có màu xanh trong khi vùng bình thường xung quanh không bắt màu.

Ở bệnh nhân Barrett thực quản, sự bắt màu có thể khu trú từng ổ hoặc lan tỏa (>75% thương tổn được nhuộm xanh). Hầu hết bệnh nhân Barrett thực quản đoạn dài đều có hình ảnh nhuộm lan tỏa vì vùng dị sản ruột chứa chủ yếu biểu mô trụ. Hình thái nhuộm bởi xanh methylene rất quan trọng, giúp phân biệt tổn thương có loạn sản hoặc ác tính với biểu mô chưa loạn sản trong Barrett thực quản.

Mức độ loạn sản tăng liên quan sự giảm độ nhuộm các ổ loạn sản và/hoặc tăng tính không đồng nhất sau nhuộm (Vd, tăng tỉ lệ xanh nhạt hay vùng niêm mạc hồng không bị nhuộm so với vùng bị nhuộm xanh sẫm). Điều này là do các tế bào loạn sản có mức hấp thụ xanh methylene khác nhau phụ thuộc vào mức độ mất các tế bào hình ly và mức giảm bào tương (nơi thuốc nhuộm được hấp thu). Loạn sản nặng và ung thư biểu mô

chưa rõ trên nội soi trong Barrett thực quản có thể chẩn đoán bằng bấm mẫu sinh thiết vùng nhuộm không đồng nhất hoặc vùng biểu mô xanh nhạt hay không bắt màu.

Kết quả nhuộm xanh methylene bất thường giúp ích cho việc định vị vùng loạn sản hay ung thư trong các thủ thuật nội soi điều trị như EMR, ESD hay quang động lực trị liệu. Kỹ thuật nhuộm xanh methylene nếu kết hợp thêm nội soi phóng đại sẽ tăng khả năng phát hiện Barrett thực quản qua phân tích các đặc điểm mô học.

Nhuộm xanh methylene cũng đã được dùng để phát hiện loạn sản ở đại tràng. Kiểu hình niêm mạc (Pit patterns) được làm nổi bật bởi xanh methylene, có tương quan với các thương tổn tân sản.

4.2.3. Hiệu quả của nhuộm xanh methylene

4.2.3.1. Trong Barrett thực quản

Hầu hết các kinh nghiệm thu được trong nội soi nhuộm màu dùng xanh methylene ở khắp nơi từ Bắc Mỹ, Âu, Á và Mỹ Latinh đã đánh giá kết quả đối với bệnh nhân Barrett thực quản. Nhiều báo cáo đã được xuất bản nhưng kết quả rất khác nhau. Sự không nhất quán có lẽ liên quan với cách mô tả, phân tích kết quả nhuộm và thiết kế nghiên cứu khác nhau; những nghiên cứu có cỡ mẫu lớn và của các chuyên gia kinh nghiệm cho kết quả tốt hơn hẳn. Và có lẽ vì vấn đề này, một phân tích tổng hợp từ 09 nghiên cứu với thiết kế, phương pháp, quần thể không đồng nhất đã kết luận rằng nội soi nhuộm màu bằng xanh Methylene không làm tăng có ý nghĩa khả năng phát hiện dị sản hay loạn sản so với sinh thiết ngẫu nhiên [4].

Tuy nhiên, có nghiên cứu đáng chú ý trên 975 bệnh nhân Barrett thực quản đã chứng minh vai trò làm tăng khả năng phát hiện thương tổn của xanh Methylene. Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân được sinh thiết khi nội soi thường, sau đó nhuộm xanh methylene; sinh thiết bổ sung những vùng mô nghi ngờ sau nhuộm. Tất cả bệnh nhân có dị sản ruột được soi lại trong vòng 01 năm để đánh giá khả năng lặp lại của phương pháp.

Tổng cộng có 3900 mẫu sinh thiết khi soi thường và 130 mẫu sinh thiết sau nhuộm. Tỷ lệ phát hiện dị sản ruột sau nhuộm cao hơn hẳn so với khi soi thường (88% & 1,4%). Sinh thiết khi soi thường giúp chẩn Barrett thực quản ở 16 bệnh nhân (1,6%), trong khi sinh thiết sau

nhuộm giúp phát hiện tới 35 bệnh nhân (3,5%), bao gồm cả những bệnh nhân đã chẩn đoán bằng soi thường [5].

4.2.3.2. Loạn sản đại tràng

Khi kết hợp phân tích kiểu hình niêm mạc, nội soi nhuộm màu có độ nhạy 92-98% và độ đặc hiệu 91 - 95% trong phân biệt các tổn thương tân sản với không tân sản ở đại tràng. Phân loại kiểu hình niêm mạc Kudo được sử dụng phổ biến nhất [6]. Tổn thương dạng cuộn hay mất cấu trúc có xu hướng ác tính hơn hẳn tổn thương tròn hay hình sao.

Một nghiên cứu chỉ ra rằng khi kết hợp với nội soi phóng đại, xanh methylene 0,25% có thể giúp quan sát rõ ràng các hang, ổ nhỏ, là tổn thương tân sản sớm nhất, tiền thân của u tuyến và K biểu mô. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, 174 bệnh nhân viêm loét đại trực tràng mãn tính được phân vào hai nhóm: nội soi thường qui hoặc nội soi nhuộm màu dùng xanh methylene 0,1%. Nội soi phóng đại được kết hợp trong nội soi nhuộm màu để phân loại thương tổn theo kiểu hình niêm mạc. Hiệu quả của nội soi nhuộm màu trong phát hiện các tân sản trong biểu mô cao hơn hẳn so với nội soi thường qui (32 so với 10 tổn thương) [7].

4.2.3.3. Tân sản ở dạ dày

Theo một nghiên cứu trên 136 bệnh nhân, nhuộm xanh methylene kết hợp với nội soi phóng đại khi đánh giá tổn thương tân sản ở dạ dày có độ nhạy và độ đặc hiệu trong phát hiện dị sản ruột lần lượt là 76 và 87%, trong loạn sản là 97 và 81% [8].

4.2.4. Tính an toàn của xanh methylene

Nhuộm xanh methylene về cơ bản là an toàn. Tuy nhiên, có mối lo ngại về khả năng oxy hóa và phá hủy DNA của vùng mô tiếp xúc với methylene cùng với ánh sáng trắng dùng trong quá trình nội soi. Quá trình này có thể có xu hướng gây ung thư hóa. Nhưng nguy cơ về mặt lý thuyết này chưa chứng minh được qua các nghiên cứu lâm sàng.

4.3. Indigo carmine

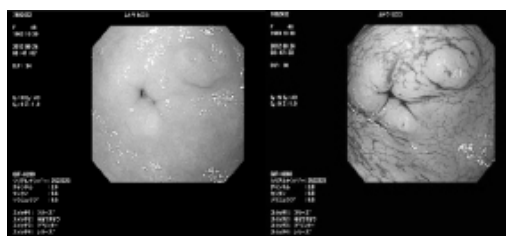
Indigo carmine được chiết xuất từ cây chàm (*indigo*) và kết hợp với chất tạo màu đỏ (*carmine*) [1]. Khác với các thuốc nhuộm được hấp thu bởi mô, indigo carmine không ngấm vào biểu mô đường tiêu hóa. Nó đọng vào các kẽ giữa biểu mô, làm nổi bật các tổn thương nhỏ, dẹt và các bất thường

trong cấu trúc niêm mạc, nhất là khi kết hợp với nội soi phóng đại.

Indigo carmin được dùng đầu tiên trong nội soi đại tràng để phát hiện và đánh giá các tổn thương tân sản ở đại trực tràng. Như nhiều loại thuốc nhuộm khác, indigo carmine được dùng để đánh giá kiểu hình niêm mạc. Những kiểu hình này có thể giúp phân biệt polyp tăng sản với polyp u tuyến (có kiểu hình xẻ nhiều rãnh). Kiểu hình niêm mạc cũng giúp chẩn đoán khối u đại trực tràng dạng lồi, dẹt, trợt và tăng khả năng phát hiện các u tuyến dẹt. Indigo carmine giúp phát hiện các biến đổi loạn sản ở bệnh nhân viêm loét đại trực tràng trong quá trình tầm soát bằng nội soi đại tràng, cũng như phát hiện các u tuyến ở bệnh nhân có tiền sử gia đình bị ung thư đại trực tràng.

Indigo carmine cũng đã được dùng để:

- Kết hợp với nội soi phóng đại và nhuộm Lugol trong chẩn đoán Barrett thực quản dạng vi mao
- Chẩn đoán ung thư sớm dạ dày (có thể kết hợp với nhuộm acid acetic)
- Đánh giá tình trạng teo vi mao ở bệnh nhân ỉa chảy mãn tính (bệnh celiac hay sprue nhiệt đới)
- Phát hiện u tuyến tá tràng ở bệnh nhân đa polyp u tuyến gia đình



Hình 3. Hình ảnh ung thư sớm dạ dày hiện rõ hơn sau nhuộm indigocarmine

(Nguồn: Bệnh viện Đại học Nagoya, Nhật Bản)

Có nhiều kỹ thuật nhuộm indigo carmine: uống viên nhuộm hoặc dùng dung dịch thụt rửa đại tràng có chứa thuốc nhuộm, hay xịt indigo carmine 0,1-0,8% lên bề mặt niêm mạc. Indigo carmine cũng đã được tiêm vào động mạch thân tạng để làm nổi bật ranh giới của vùng dạ dày bị ung thư.

4.3.1. Hiệu quả trong phát hiện tổn thương tân sản ở đại tràng

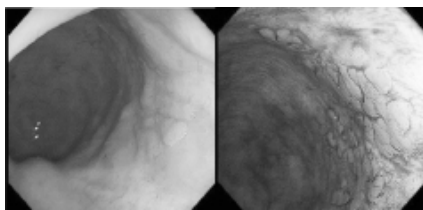
Tác dụng của indigo carmine ở đại tràng được đánh giá ở nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với các kết quả khác nhau. Một phân tích tổng hợp

từ năm 2007 cho thấy nội soi nhuộm màu bằng indigo carmine làm tăng khả năng phát hiện polyp đại trực tràng (OR = 2,1) nhất là với trường hợp có 03 tổn thương trở lên (OR= 2,6) [9].

Một số nghiên cứu tiêu biểu khác cho kết quả như sau:

- Thử nghiệm trên 660 bệnh nhân ở nhóm nội soi nhuộm màu bằng cách xịt indigo carmine toàn bộ đại tràng và nhóm dùng ánh sáng trắng cho thấy: Nhóm nhuộm màu có tỉ lệ phát hiện tổn thương u tuyến và số u tuyến trung bình/bệnh nhân cao hơn nhóm còn lại với các cặp số liệu so sánh tương ứng là (56 & 48%, $p = 0,07$; 1,3 & 1,1, $p = 0,07$). Trong đó, có sự khác biệt đáng kể về số u tuyến đợt trung bình/bệnh nhân (0,6 & 0,4). Ngoài ra nội soi nhuộm màu cũng giúp phát hiện được nhiều u tuyến nhỏ hơn 5 mm (0,8 & 0,7 u tuyến/bệnh nhân), cũng như nhiều tổn thương không tân sản hơn (1,8 so với 1,0 tổn thương/bệnh nhân) [10].

- Một nghiên cứu khác trên 1008 bệnh nhân chia làm hai nhóm: nội soi nhuộm màu toàn bộ đại tràng hoặc nội soi đại tràng thường. Tỉ lệ có ít nhất 01 u tuyến cao hơn ở nhóm nhuộm màu (46 & 36%). Hơn nữa, tỉ lệ toàn bộ số u tuyến trung bình/bệnh nhân được phát hiện nhiều hơn ở nhóm nội soi nhuộm màu (0,95 so với 0,66), riêng với u tuyến đợt, nội soi nhuộm màu giúp phát hiện gấp đôi số tổn thương trung bình (0,56 & 0,28) [11].



Hình 4. Hình ảnh u tuyến trực tràng trước và sau nhuộm indigo carmine

(Nguồn: Bệnh viện Đại học Nagoya, Nhật Bản)

4.3.2. Hiệu quả trong bệnh viêm loét đại trực tràng mãn tính

Một nghiên cứu trên 100 bệnh nhân viêm loét đại trực tràng có tổn thương tiến triển được tầm soát trong thời gian dài, sử dụng phương pháp nội soi kép để đánh giá vai trò của nội soi nhuộm màu trong phát hiện các tổn thương loạn sản. Sau khi nội soi thường qui đã sinh thiết theo từng góc

phần tư mỗi 10 cm, những bệnh nhân này được soi lại toàn bộ khung đại tràng và nhuộm màu với indigo carmine. Tất cả các vùng bất thường được phát hiện thêm đều được sinh thiết. Trong 2904 mẫu sinh thiết không hướng đích, không tìm thấy một tổn thương loạn sản nào. Trong các mẫu sinh thiết bám từ các tổn thương thấy được khi nội soi thường qui, phát hiện hai bệnh nhân có loạn sản. Trong các mẫu sinh thiết trong khi nội soi nhuộm màu, phát hiện 07 tổn thương loạn sản của 05 bệnh nhân. Cả 07 tổn thương này đều là u tuyến [12].

Tuy nhiên, những dữ liệu này cũng chưa đủ bằng chứng để áp dụng thường qui nội soi nhuộm màu trong tầm soát các bệnh nhân viêm loét đại trực tràng. Hội Tiêu hóa Mỹ đã đưa ra khuyến cáo sau [13]: cho đến hiện nay, nội soi đại tràng bằng ánh sáng trắng kết hợp sinh thiết nhiều mẫu vẫn là phương pháp thích hợp trong tầm soát các bệnh nhân viêm ruột mãn tính (IBD). Tuy nhiên, nội soi nhuộm màu kết hợp sinh thiết vùng bất thường là phương pháp thay thế được chấp nhận với những nhà nội soi có kinh nghiệm trong kỹ thuật này.

4.4. Xanh Toluidine

Chất này còn gọi là tolonium chloride, là thuốc nhuộm cơ bản để nhuộm nhân tế bào. Do đó nó giúp nhận biết mô ác tính, nơi có sự tăng tổng hợp DNA, tăng tỉ lệ nhân/bào tương. Kỹ thuật nhuộm được tiến hành bằng cách bơm acetic acid 1% (chất tiêu nhầy), sau đó xịt dung dịch toluidine blue 1%, cuối cùng, bơm acetic acid lần nữa để rửa phần thuốc nhuộm dư. Sau khi nhuộm, mô bất thường sẽ có màu xanh da trời, nhưng có thể là dương tính giả khi có các tổn thương viêm hoặc xơ hóa.

Xanh toluidine đã được ứng dụng trong lâm sàng để:

- Sàng lọc ung thư sớm biểu mô tế bào vảy thực quản ở những người nghiện rượu, thuốc lá và bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.
- Giúp phân biệt loét lành và ác tính ở dạ dày.
- Phát hiện Barrett thực quản với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

Hạn chế của loại thuốc nhuộm này là không

thể giúp xác định được dị sản ruột ở dạ dày.

Chưa có tác dụng phụ nào của xanh toluidine được ghi nhận.

4.5. Tím Cresyl

Tím Cresyl được dùng để nhuộm cổ tử cung và trong nội soi tiêu hóa để làm nổi bật các tổn thương ung thư sớm. Dung dịch 0,05-0,2% có thể nhuộm nhân tế bào. Nó bộc lộ kiểu hình niêm mạc nên được dùng phối hợp với nội soi phóng đại trong nội soi đại tràng. Trong dạ dày, thuốc nhuộm này cũng tạo nên các kiểu hình đặc trưng sau nhuộm giúp chẩn đoán ung thư sớm. Với khả năng nhuộm nhân, tím cresyl cũng được dùng để phát hiện Barrett thực quản có hoặc không kèm loạn sản.

Kỹ thuật nhuộm kép được dùng ở thực quản và đại tràng để xác định ranh giới thương tổn. Ở thực quản, xanh methylene được nhuộm trước, sau đó nhuộm tiếp tím cresyl để làm nổi niêm mạc tổn thương. Kỹ thuật tương tự cũng dùng ở đại tràng nhưng indigo carmin thay thế cho xanh methylene. Trong một nghiên cứu trên 1250 bệnh nhân, ứng dụng nội soi nhuộm màu phóng đại, kết hợp indigo carmine và tím tinh thể cresyl để nhuộm đại tràng, giúp phát hiện tốt tồn dư sau EMR để điều trị các tổn thương loét, không cuống ở đại tràng [14].

4.6. Đỏ Côngô

Đây là chất chỉ điểm nhạy với độ pH, nó chuyển từ màu đỏ sang xanh sẫm hoặc đen trong môi trường acid. Kỹ thuật nhuộm: trước hết, cho bệnh nhân uống 250 µg pentagastrin để kích thích tiết acid, trong khi nội soi, bơm dung dịch NaHCO₃ nồng độ 0,5-5%, sau đó xịt dung dịch đỏ Côngô 0,3-0,5%. Phản ứng dương tính (chuyển sang màu đen) sau ít phút, giúp phân biệt vùng tiết acid (xanh đen) và vùng không tiết acid (đỏ).

Đỏ Côngô đã được dùng để xác định các vùng tiết acid trong dạ dày và ở các vị trí niêm mạc lạc chỗ:

- Đầu tiên, nó được dùng để phát hiện ung thư dạ dày sớm khi kết hợp với xanh methylene. Vùng ung thư sẽ là “vùng trắng” không bắt màu với cả đỏ Côngô và xanh methylene.

Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư dạ dày đa ổ, nội soi thường phát hiện được 28% trong khi con số này khi phối hợp nhuộm đỏ Côngô và xanh methylene là 89% [15].

- Ngoài ra, nó còn giúp đánh giá hiệu quả cắt dây phế vị.

4.7. Đỏ phenol

Giống như đỏ Côngô, đỏ phenol cũng là chất chỉ điểm pH. Trong môi trường kiềm, nó chuyển từ màu vàng sang đỏ. Kỹ thuật: cho bệnh nhân dùng kháng tiết (PPI trước một ngày), trước lúc soi dùng chất tiêu nhầy, trong khi soi, xịt hỗn hợp dung dịch đỏ 0,1% và urea 5%. Test dương tính khi có sự đổi màu từ vàng sang đỏ, vùng dị sản ruột sẽ không đổi màu.

Đỏ phenol được ứng dụng trong lâm sàng để phát hiện nhiễm H.pylori. Vùng có chuyển màu nhuộm sang đỏ tương ứng nơi H.pylori cư trú. Tuy nhiên, trào ngược dịch mật gây ra dương tính giả.

4.8. Acetic acid

Acetic acid vốn được dùng để phát hiện mô bất thường ở cổ tử cung. Gần đây, nó được ứng dụng trong ống tiêu hóa. Một số nghiên cứu thí điểm cho thấy acetic acid giúp nhận diện vùng dị sản ruột ở thực quản (Barrett thực quản), ở tâm vị và vùng teo vi mao ở bệnh nhân celiac. Acetic acid được trộn với indigo carmine để tăng khả năng phát hiện ung thư dạ dày sớm và đóng vai trò như chất tiêu nhầy trong nội soi.

Acetic acid còn được dùng như tác chất trong nội soi phóng đại tăng cường (EME). Người nội soi xịt khoảng 10 mL acetic acid từ 1,5 -3% vào thành thực quản. Đầu tiên, cả niêm mạc thực quản và dạ dày sẽ ngả màu trắng, nhưng sau 2 - 3 phút, niêm mạc thực quản bình thường vẫn còn trắng trong khi niêm mạc Barrett thực quản và dạ dày sẽ ngả đỏ. Tác động này thoáng qua, chỉ kéo dài 2 - 3 phút, nên có thể nhuộm lặp lại.

Độ chính xác của EME trong chẩn đoán Barrett thực quản dao động từ 52 - 90%, nhưng độ phù hợp chẩn đoán lại thấp ($\kappa < 0,4$) [16].

5. NHỮNG HẠN CHẾ

- Tồn nhiều thời gian hơn

- Nhiều bác sĩ nội soi chưa được đào tạo kỹ thuật, dẫn đến có thể thực hiện nhuộm không tốt và phân tích sai kết quả (Vd, rửa xanh methylene không kỹ dẫn đến kết quả dương tính giả). Việc diễn giải kết quả đòi hỏi quan sát nhiều và đôi khi không dễ dàng, cần kinh nghiệm.

- Mặc dù đã có những hệ thống phân loại tốt trong nội soi nhuộm màu (Vd, phân loại Kudo về kiểu hình niêm mạc), nhưng cho đến nay vẫn chưa được chuẩn hóa hoàn toàn.

- Các nghiên cứu về nội soi nhuộm màu còn khác nhau nhiều về kết quả và tính lặp lại thấp.

- Các nghiên cứu so sánh nội soi nhuộm màu với các công nghệ hình ảnh tiên tiến trong nội soi (NBI, FICE, BLI...) còn rất hạn chế: một nghiên cứu trên 114 bệnh nhân dùng phương pháp nội soi bằng hệ thống tăng cường màu sắc thông minh của Fujinon (FICE), công nghệ tương tự NBI của Olympus, hoặc dùng indigo carmine để phát hiện các tổn thương từ 1cm trở xuống cho thấy không có sự khác nhau về độ nhạy (93 & 97%) và độ đặc hiệu (82 & 89%) [17].

6. KHUYẾN NGHỊ

- Nội soi nhuộm màu là dùng các chất có khả năng nhuộm màu phù hợp để tăng khả năng xác định tổn thương, đưa ra chẩn đoán sớm và tốt hơn. Có nhiều loại thuốc nhuộm đã được áp dụng, tùy theo đặc tính, được chia ra 3 loại chính: hấp thu, tương phản và phản ứng.

- Dung dịch Lugol thường được dùng nhất ở thực quản để phát hiện loạn sản và ung thư biểu mô tế bào vảy sớm. Nó cũng được dùng để phân biệt sự tân sinh biểu mô vảy từ các tồn dư nhỏ sau điều trị Barrett thực quản bằng các phương pháp như quang động trị liệu hay đông điện đa cực. Đây là phương pháp nhuộm dễ áp dụng và hữu ích trong lâm sàng. Nó cũng có thể kết hợp với các kỹ thuật làm nổi niêm mạc khác như nội soi dải ánh sáng hẹp (NBI).

- Xanh methylene chủ yếu được dùng trong đánh giá Barrett thực quản. Ở dạ dày, nó có thể kết hợp với đỏ Congo để nhận diện ung thư sớm.

- Indigo carmine đầu tiên được sử dụng trong

nội soi tiêu hóa dưới để đánh giá các tổn thương tân sản ở đại trực tràng. Và đây cũng là loại thuốc nhuộm được dùng phổ biến nhất trong nội soi đại tràng. Indigo carmine có thể dùng một mình hoặc kết hợp với tím tinh thể Cresyl để phát hiện sớm ung thư đại trực tràng.

- Các thuốc nhuộm khác như xanh toluidine, tím cresyl, đỏ phenol và acetic acid ít được dùng hơn.

- Chúng tôi khuyến nghị:

- Bệnh nhân nghi ngờ loạn sản ở Barrett thực quản nên thực hiện nội soi nhuộm màu bằng xanh methylene.

- Bệnh nhân Barrett thực quản đã được loại bỏ tổn thương qua nội soi, cần theo dõi bằng nội soi nhuộm màu dùng Lugol

- Cần thực hiện nội soi nhuộm màu trước khi tiến hành các thủ thuật nội soi điều trị như EMR, ESD: đối với tổn thương tế bào vảy dùng Lugol, đối với tổn thương Barrett dùng xanh methylene.

- Không cần dùng nội soi nhuộm màu thường qui để tìm các tổn thương tân sản ở đại trực tràng (mức độ 2B). Tuy nhiên, ở bệnh nhân viêm loét đại trực tràng mãn tính kéo dài, có nguy cơ cao đối với các tổn thương tân sản và ác tính thì việc sử dụng indigo carmine tỏ ra có lợi [18].

7. KẾT LUẬN

Nội soi nhuộm màu là kỹ thuật có nhiều lợi ích trong tăng cường khả năng phát hiện các thương tổn ở ống tiêu hóa, lại tương đối dễ đào tạo, phương tiện đơn giản và chi phí phù hợp điều kiện người dân ở Việt Nam. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có một hệ thống phân loại và qui trình kỹ thuật qui chuẩn cho kỹ thuật này; đồng thời, việc phân tích kết quả đòi hỏi nhiều kinh nghiệm. Ngày nay, xu hướng phối hợp nội soi nhuộm màu với các kỹ thuật hình ảnh nội soi tiên tiến khác như FICE, NBI, BLI (nội soi nhuộm màu ảo) và nội soi phóng đại đang được phát triển và đem lại nhiều kết quả đáng khích lệ.

Bảng 1. Tổng hợp các chế phẩm dùng trong nội soi nhuộm màu

Loại thuốc nhuộm	Thành phần nhuộm	Cơ chế nhuộm	Nhuộm dương tính	Ứng dụng lâm sàng
Thuốc nhuộm hấp thu (thuốc nhuộm sống)				
<i>Lugol</i>	Tế bào vảy chứa glycogel	Iod ngấm vào tế bào không sừng hóa	Nâu sẫm	- K tế bào vảy thực quản (không bắt màu) - Barret thực quản - GERD
<i>Xanh methylene</i>	Biểu mô ruột và vùng dị sản ruột	Hấp thu chủ động vào tế bào	Xanh da trời	- Barret thực quản - Dị sản ruột - K dạ dày sớm, K tế bào vảy - Dị sản dạ dày ở tá tràng - Bệnh celiac và sprue nhiệt đới
<i>Xanh toluidine</i>	Nhân của tế bào biểu mô trụ	Khuếch tán vào tế bào	Xanh da trời	- K tế bào vảy - Dị sản ruột hoặc dạ dày ở Barret thực quản
Thuốc nhuộm phản ứng				
<i>Đỏ Congo</i>	Tế bào chứa acid	Chuyển màu ở pH<3,0	Chuyển từ đỏ sang đen hoặc xanh sẫm	-Xác định vùng tiết acid ở dạ dày - K dạ dày
<i>Đỏ phenol</i>	Tế bào nhiễm H.pylori	Chuyển màu trong môi trường kiềm	Chuyển vàng sang đỏ	Chẩn đoán và xác định vùng phân bố của Hp trong dạ dày
Thuốc nhuộm phản ứng				
<i>Indigo carmine</i>	Không nhuộm tế bào	Thấm vào các kẽ niêm mạc	Xanh da trời	-Tổn thương ở đại tràng, dạ dày, tá tràng -Barret thực quản

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dawsey SM, Fleischer DE et al, Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China, Cancer. 1998; 83(2): 220.
2. Meyer V, Burtin P, Bour B, Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? Gastrointest Endosc. 1997; 45(6): 480.
3. Sreedharan A, Rembacken BJ, Rotimi O. Acute toxic gastric mucosal damage induced by Lugol's iodine spray during chromoendoscopy. Gut. 2005; 54(6): 886.
4. Sharma P, Topalovski M, Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 2001; 54(3): 289.
5. Kouklakis GS, Kountouras J, Dokas SM, Methylene blue chromoendoscopy for the

- detection of Barrett's esophagus in a Greek cohort. *Endoscopy*. 2003; 35(5): 383.
6. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996; 44(1):8.
 7. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):880
 8. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Lara-Santos L, Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(4):498.
 9. Brown SR, Baraza W, Hurlstone P. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;
 10. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, Kessler WR, Imperiale TF, Li X, Rex DK, High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1301.
 11. Pohl J, Schneider A, Pancolonial chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut*. 2011;60(4):485.
 12. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53(2):256.
 13. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):738.
 14. Hurlstone DP, Cross SS. A prospective evaluation of high-magnification chromoscopic colonoscopy in predicting completeness of EMR. *Gastrointest Endosc*. 2004;59(6):642.
 15. Iishi H, Tatsuta M, Okuda S
 16. Diagnosis of simultaneous multiple gastric cancers by the endoscopic Congo red--methylene blue test. *Endoscopy*. 1988;20(2):78.
 17. Fortun PJ, Anagnostopoulos GK. Acetic acid-enhanced magnification endoscopy in the diagnosis of specialized intestinal metaplasia, dysplasia and early cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(6):735.
 18. Santos CE, Lima JC, Lopes CV et al. Computerized virtual chromoendoscopy versus indigo carmine chromoendoscopy combined with magnification for diagnosis of small colorectal lesions: a randomized and prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(11):1364.
 19. Naymagon S, Marion JF, Surveillance in inflammatory bowel disease: chromoendoscopy and digital mucosal enhancement. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013 Jul;23(3):679-94.