

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



VŨ THỊ HẠNH NHƯ

**TÀN SUẤT, ĐẶC ĐIỂM NỘI SOI, MÔ
BỆNH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN *BRAF*
CỦA TỔN THƯƠNG RĂNG CỬA
KHÔNG CUỐNG Ở ĐẠI TRỰC TRÀNG**

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2025

Công trình được hoàn thành tại:
Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS QUÁCH TRỌNG ĐỨC
TS. HỒ ĐĂNG QUÝ DŨNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

1. Giới thiệu luận án:

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những ung thư khá phổ biến trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, UTĐTT đứng hàng thứ tư ở nam và hàng thứ ba ở nữ với số trường hợp mới chẩn đoán vào năm 2022 lên đến 16.835. Polyp đại trực tràng được xem là tổn thương tiền UTĐTT. Khoảng 75% UTĐTT phát sinh từ các u tuyến thông thường. Tuy nhiên các nghiên cứu trong thập niên vừa qua cho thấy 20-30% UTĐTT phát triển thông qua một con đường khác, đó là tổn thương răng cưa. Trong các loại tổn thương răng cưa thì tổn thương răng cưa không cuống có và không có loạn sản có khả năng chuyển thành ác tính cao nhất.

Tuy có vai trò rất quan trọng nhưng tổn thương răng cưa không cuống thường bị bỏ sót trên nội soi hoặc chẩn đoán nhầm là các tổn thương lành tính vì tổn thương thường ở dạng phẳng, rải rác, khó thấy, bờ không rõ và được bao phủ bởi chất nhầy. Vì vậy phân loại WASP (Workgroup serrated polyps and Polyposis) đã được phát triển giúp chẩn đoán phân biệt tổn thương răng cưa không cuống với các tổn thương lành tính trên nội soi. Tuy nhiên các nghiên cứu về giá trị chẩn đoán của phân loại WASP còn hạn chế và có sự khác biệt đáng kể giữa các nghiên cứu, đặc biệt là tại khu vực Châu Á. Việc xác định mô bệnh học của tổn thương răng cưa không cuống cũng là một thách thức đối với các bác sĩ giải phẫu bệnh do tổn thương ít gặp và có sự thay đổi trong các tiêu chuẩn chẩn đoán trong thời gian gần đây dẫn đến sự không thống nhất giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh.

Đặc biệt ở các nước đang phát triển, các bác sĩ nội soi và bác sĩ giải phẫu bệnh có thể bỏ sót các tổn thương răng cưa không cuống. Vì vậy, tỉ lệ hiện mắc tổn thương răng cưa không cuống được báo cáo rất khác nhau giữa các nghiên cứu.

Gần đây, ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy đột biến gen *BRAF* là dấu hiệu phân tử trong con đường tân sinh răng cưa ở đại trực tràng. Các tổn thương răng cưa ở đại tràng đoạn gần có đột biến gen *BRAF* sẽ có nguy cơ tiến triển thành ác tính cao. Ngoài ra, sự hiện diện của đột biến gen *BRAF* làm tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân UTĐTT lên gấp hai lần. Do đó, việc phát hiện đột biến gen *BRAF* có thể giúp nhận dạng các tổn thương răng cưa ở đại tràng có nguy cơ cao để điều trị tích cực và theo dõi lâm sàng cẩn thận hơn.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về polyp đại trực tràng vẫn tập trung nhiều vào con đường u tuyến, rất ít dữ liệu về con đường răng cưa. Ngoài ra cũng chưa có nghiên cứu nào khảo sát về đột biến gen *BRAF* trên tổn thương răng cưa không cuống. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Tần suất, đặc điểm nội soi, mô bệnh học và đột biến gen *BRAF* của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng".

b. Mục tiêu nghiên cứu

- Xác định tần suất và các yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng trên bệnh nhân có triệu chứng tiêu hóa dưới.

- Xác định đặc điểm nội soi và mô bệnh học theo phân loại WHO 2019 của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng trên bệnh nhân có triệu chứng tiêu hóa dưới.
- Xác định tỉ lệ đột biến gen *BRAF* và các yếu tố liên quan đến đột biến của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng trên bệnh nhân có triệu chứng tiêu hóa dưới.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân ≥ 18 tuổi có triệu chứng tiêu hóa dưới được chỉ định nội soi đại tràng tại khoa Nội Soi - Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 02/2022 đến 12/2023.
- Phương pháp nghiên cứu: cắt ngang có phân tích

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Kết quả của nghiên cứu giúp đóng góp vào dữ liệu về tổn thương răng cưa không cuống trên dân số Việt Nam, từ đó có thể đưa ra các biện pháp phòng ngừa, chẩn đoán sớm trên nội soi, điều trị triệt để cũng như có kế hoạch theo dõi thích hợp cho bệnh nhân, góp phần làm giảm tỉ lệ UTĐTT.

e. Bố cục của luận án

Luận án gồm 136 trang với các phần: Đặt vấn đề: 02 trang; Mục tiêu nghiên cứu: 01 trang; Tổng quan tài liệu: 35 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 29 trang; Kết quả: 31 trang; Bàn luận: 35 trang; Kết luận và Kiến nghị: 03 trang. Luận án có 21 hình, 47 bảng, 10 biểu đồ, 04 sơ đồ và 188 tài liệu tham khảo,

trong đó có 9 tài liệu tiếng Việt và 179 tài liệu tiếng Anh.

2. Tổng quan tài liệu

Tần suất và các yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống

Tần suất của tổn thương răng cưa không cuống được báo cáo thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau, với tỉ lệ dao động từ 1 - 14%. Theo một phân tích hệ thống từ 74 nghiên cứu khác nhau tại các nước trên thế giới, tần suất tổn thương răng cưa không cuống thay đổi theo các khu vực khác nhau. Tại Châu Á, tỉ lệ tổn thương răng cưa không cuống được ghi nhận thấp nhất là 2,6%; tại Châu Âu và Mỹ tỉ lệ lần lượt là 3,9% và 5,1%; tại Úc thì tỉ lệ cao nhất với 10,5%.

Khác với u tuyến thông thường, lớn tuổi và giới nam không phải là yếu tố liên quan mạnh đối với tổn thương răng cưa không cuống. Về phân bố giới tính, nam và nữ dường như có nguy cơ tương đương, mặc dù một số nghiên cứu báo cáo nguy cơ cao hơn ở nam giới trong khi những nghiên cứu khác báo cáo nguy cơ cao hơn ở nữ. Bệnh nhân có tiền căn gia đình bị UTĐTT có nguy cơ mắc tổn thương răng cưa không cuống cao hơn.

Có nhiều nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá có liên quan đến tổn thương răng cưa, đặc biệt là tổn thương răng cưa không cuống. Nhiều nghiên cứu cũng đã tìm thấy có mối liên quan giữa uống rượu và tổn thương răng cưa không cuống. Ngoài ra còn có một số bằng chứng cho thấy có mối liên quan yếu giữa béo phì và tổn thương răng cưa, đặc biệt là tổn thương răng cưa không cuống.

Một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân tăng huyết áp có thể làm tăng nguy cơ phát triển u tân sinh ở đại trực tràng, bao gồm tổn thương răng cưa không cuống. Khi khảo sát về mối liên quan giữa đại tháo đường và tổn thương răng cưa không cuống, các nghiên cứu cũng nhận thấy đại tháo đường là yếu tố liên quan độc lập của tổn thương răng cưa không cuống.

Đặc điểm nội soi của tổn thương răng cưa không cuống

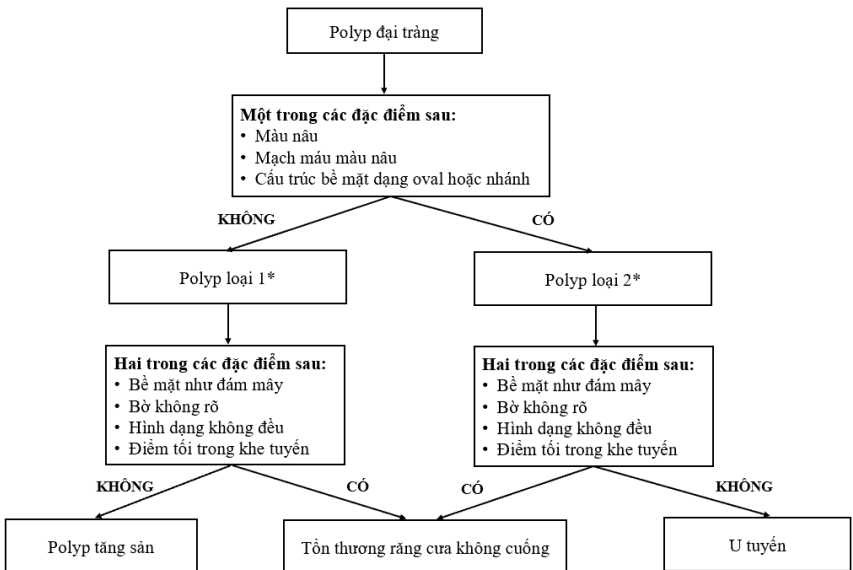
Trên nội soi, tổn thương răng cưa không cuống thường nhạt màu có thể không cuống hoặc phẳng, bờ không rõ, với kích thước thay đổi thường lớn hơn 5 mm. Đặc điểm giúp phân biệt tổn thương răng cưa không cuống là hình dạng không cuống, bề mặt giống như đám mây, có chất nhầy bên trên, mảnh vụn hoặc phân xung quanh tổn thương và sự che khuất mạch máu niêm mạc bên dưới. Tổn thương răng cưa không cuống được phân loại là tổn thương loại 1 theo phân loại NICE giống như polyp tăng sản. Phân loại Paris chủ yếu là 0-IIa.

Ngoài ra, trên nội soi dải tần ánh sáng hẹp (NBI: narrow band imaging) thường có hình ảnh những điểm tối trong các khe tuyến do sự dẫn nở của khe tuyến, đây là một đặc điểm mô bệnh học chính của tổn thương răng cưa không cuống. Tác giả Yamada và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu sử dụng NBI phóng đại để chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Kết quả nghiên cứu cho hình ảnh mạch máu dẫn và phân nhánh trên nội soi NBI phóng đại có ý nghĩa để phân biệt tổn thương răng cưa không

cuồng với polyp tăng sản.

Phân loại WASP trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuồng

Tổn thương răng cưa không cuồng thường bị phân loại sai là các tổn thương không có nguy cơ ung thư khi sử dụng phân loại NICE. Do đó, phân loại WASP đã được phát triển, kết hợp phân loại NICE với các đặc điểm trên nội soi, cho phép phân biệt tổn thương răng cưa không cuồng với polyp tăng sản và u tuyến.



Sơ đồ 1. Phân loại WASP trên nội soi

“Nguồn: Je IJ et al. Gut. 2016”

*: Phân loại polyp loại 1 và 2 theo phân loại NICE

Đặc điểm mô bệnh học của tổn thương răng cưa không cuống

Dựa theo phân loại cập nhật của WHO năm 2019, sự hiện diện của một khe tuyến bị biến dạng rõ ràng về mặt cấu trúc được xem là đủ tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Sự biến dạng khe tuyến răng cưa rõ ràng về mặt cấu trúc khi có một trong các đặc điểm mô bệnh học như sau:

- Khe tuyến phát triển theo chiều ngang dọc theo cơ niêm (dạng L hoặc dạng T đảo ngược)
- Sự giãn rộng của đáy khe tuyến
- Răng cưa kéo dài đến đáy khe tuyến
- Tăng sinh không đối xứng (chuyển vùng tăng sinh từ đáy sang bên)

Vai trò của đột biến gen *BRAF* trong tổn thương răng cưa không cuống

Gen *BRAF* (B-type Raf kinase) nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 7 với vùng mang mã chứa 18 exon, kích thước 2478 bp mã hóa cho protein gồm 766 amino acid có trọng lượng phân tử 84436 Dalton. Đột biến gen *BRAF* dẫn đến tình trạng hoạt hóa lần lượt chuỗi protein kinase phía sau, hậu quả là tế bào tăng sinh và sống sót, thay vì đi vào tiến trình chết theo chương trình. Đột biến của valin ở acid amin số 600 thành acid glutamic (*BRAF*-V600E) chiếm hơn 90% của tất cả gen *BRAF* đột biến. Một nghiên cứu gần đây cho thấy mối liên hệ giữa đột biến gen *BRAF* V600E có thể là bước khởi đầu sớm trên con đường răng cưa dẫn đến UTĐTT.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang có phân tích

3.2. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- ≥ 18 tuổi
- Có triệu chứng tiêu hóa dưới
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

- Tiền căn UTĐTT hoặc phẫu thuật ở đại trực tràng
- Tiền căn cắt polyp hoặc tổn thương răng cưa ở đại trực tràng
- Tiền căn bệnh ruột viêm
- Tiền căn rối loạn đông máu hoặc đang sử dụng thuốc kháng đông hoặc kháng kết tập tiểu cầu
- Có tình trạng xuất huyết tiêu hóa tiến triển
- Hội chứng ung thư di truyền
- Chất lượng chuẩn bị đại tràng kém: được định nghĩa là điểm chuẩn bị ruột theo thang điểm Boston khi điểm toàn bộ < 6 hoặc điểm từng vùng < 2
- Không đồng ý cắt polyp qua nội soi nếu phát hiện có polyp
- Không thể soi đến manh tràng
- Thời gian rút máu dưới 6 phút
- Các polyp hoặc tổn thương răng cưa được phát hiện khi nội soi không được lấy trọn để đánh giá mô bệnh học
- Mẫu sinh thiết không đủ chất lượng đánh giá trên mô bệnh học hoặc mất mẫu

3.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: khoa Nội Soi - Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 02/2022 đến 12/2023.

3.4. Cỡ mẫu: cỡ mẫu tối thiểu là 2.411 bệnh nhân

3.5. Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân sẽ được phỏng vấn trực tiếp về tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, tiền căn bản thân, tiền căn gia đình, cũng như ghi nhận trên hồ sơ về cân nặng, chiều cao, huyết áp.

Trong quá trình nội soi đại tràng nếu phát hiện có polyp, bác sĩ nội soi sẽ ghi nhận số lượng, vị trí, kích thước, số lượng polyp, hình dạng polyp, đánh giá phân loại NICE, phân loại WASP trên nội soi NBI, đặc điểm nội soi của tổn thương răng cưa không cuống và ghi chẩn đoán trên nội soi. Các polyp đều được lấy trọn bằng sinh thiết trọn, cắt trọn qua nội soi hoặc phẫu thuật để đánh giá mô bệnh học.

Tất cả các mẫu mô polyp sau khi được lấy trọn sẽ được thu thập trong các lọ riêng biệt. Các mẫu mô polyp sau khi cố định bằng formol 10% sẽ được chuyển đến Bộ môn Giải phẫu bệnh - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. Các mẫu mô được cắt 4µm và nhuộm thường quy với Hematoxylin và Eosin. Sau đó các mẫu mô có kết quả là tổn thương răng cưa không cuống có và không có loạn sản sẽ được vùi nén và gửi đến Trung tâm Y Sinh học Phân tử - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh để khảo sát đột biến gen *BRAF* bằng phương pháp Sanger theo quy trình của Trung tâm Y Sinh học Phân tử.

3.6. Y đức

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh thông qua với quy trình xét duyệt đầy đủ, số 615/HĐĐĐ-DHYD, ngày 19/11/2021.

4. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu có 2.590 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu. Trong quá trình nội soi đại tràng, chúng tôi loại trừ 101 trường hợp do không nội soi được toàn bộ khung đại tràng, chuẩn bị ruột không sạch, thời gian rút máy dưới 6 phút. Vì vậy có tổng cộng 2.489 bệnh nhân được đưa vào phân tích.

Tuổi trung vị của bệnh nhân là 53 tuổi, 52,7% là nữ.

Triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân là đau bụng và tiêu chảy, chiếm tỉ lệ lần lượt là 63,3% và 53,6%.

Đa số các bệnh nhân không hút thuốc lá (75,4%) và không uống bia rượu (85,9%). Tỉ lệ tăng huyết áp và đái tháo đường là 24,1% và 9,4%.

Tỉ lệ bệnh nhân có người thân thể hệ thứ nhất bị UTĐTT là 6,8%.

4.1. Tần suất và yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống

Tỉ lệ hiện mắc của tổn thương răng cưa không cuống là 4,2% (KTC 95%: 3,5-5,1).

Kết quả phân tích đa biến cho thấy giới nam, tuổi ≥ 40 , tăng huyết áp và đái tháo đường là các yếu tố liên quan với tổn thương răng cưa không cuống có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 1. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống

	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Giới nam	2,032	1,204-3,429	0,008
Tuổi ≥ 40	3,303	1,607-6,790	0,001
Béo phì	1,105	0,679-1,799	0,688
Hút thuốc lá	1,519	0,896-2,577	0,121
Uống bia rượu	1,310	0,738-2,326	0,356
Tăng huyết áp	1,650	1,045-2,605	0,031
Đái tháo đường	2,721	1,551-4,772	< 0,001

4.2. Đặc điểm nội soi và mô bệnh học của tổn thương răng cưa không cuống

Bảng 2. Phân tích đa biến các đặc điểm nội soi liên quan đến tổn thương răng cưa không cuống

Đặc điểm trên nội soi có liên quan với chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống bao gồm: vị trí ở đại tràng đoạn gần, kích thước lớn hơn 5 mm, hình dạng phẳng, hình dạng không đều, vi mạch máu dẫn, điểm tối trong khe tuyến.

	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Đại tràng đoạn gần	2,351	1,475-3,746	< 0,001
Kích thước > 5 mm	2,447	1,551-3,862	< 0,001
Hình dạng phẳng	2,781	1,533-5,044	0,001
Bề mặt phủ chất nhầy	1,879	0,789-4,476	0,154
Bờ không rõ	1,653	0,833-3,278	0,15
Hình dạng không đều	4,516	2,173-9,388	< 0,001
Bề mặt giống đám mây	1,051	0,445-2,482	0,909
Vi mạch máu dẫn	5,030	2,657-9,522	< 0,001
Điểm tối trong khe tuyến	5,955	3,291-10,776	< 0,001

Phân loại WASP có giá trị chẩn đoán cao đối với các tổn thương răng cưa không cuống, đặc biệt là các tổn thương có kích thước nhỏ hơn 10 mm, với độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm và độ chính xác đều trên 95%.

Bảng 3. Giá trị chẩn đoán của phân loại WASP theo kích thước tổn thương răng cưa không cuống

Phân loại WASP	Tất cả tổn thương răng cưa không cuống	Tổn thương kích thước < 10 mm	Tổn thương kích thước ≥ 10 mm
Độ nhạy (% , KTC 95%)	38,8 (30,1-48,1)	34,8 (23,5-47,6)	43,6 (30,3-57,7)
Độ đặc hiệu (% , KTC 95%)	97,8 (97,0-98,4)	98,5 (97,7-99,1)	95,6 (93,2-97,3)
Giá trị tiên đoán dương (% , KTC 95%)	55,3 (45,7-64,5)	54,8 (41,0-67,8)	55,8 (42,6-68,3)
Giá trị tiên đoán âm (% , KTC 95%)	95,8 (95,2-96,4)	96,8 (96,2-97,3)	93,0 (91,3-94,4)
Độ chính xác (% , KTC 95%)	94,0 (92,8-95,0)	95,5 (94,2-96,5)	89,6 (86,6-92,2)

Đặc điểm mô bệnh học thường gặp nhất của tổn thương răng cưa không cuống là dẫn đáy khe tuyến, răng cưa đến đáy tuyến, khe tuyến phát triển theo chiều ngang dọc lớp cơ niêm với tỉ lệ lần lượt là 95,9%; 83,5%; 68,6%. Tỉ lệ tổn thương răng cưa không cuống có loạn sản chiếm tỉ lệ 66,1%.

Khi sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán là có ít nhất 3 khe tuyến răng cưa không liên tục có biến dạng rõ về cấu trúc thì sẽ bỏ sót 16,5% các trường hợp tổn thương răng cưa không cuống.

Dạng loạn sản thường gặp nhất ở tổn thương răng cưa không cuống là dạng không đặc hiệu, chiếm tỉ lệ 45,0%, tiếp theo là dạng tối thiểu (23,8%).

4.3. Tỷ lệ đột biến gen *BRAF* và các yếu tố liên quan đến đột biến của tổn thương răng cưa không cuống

Chúng tôi thực hiện phân tích đột biến gen *BRAF* trên 121 mẫu tổn thương răng cưa không cuống của 105 bệnh nhân. Có 43 mẫu trên tổng số 121 mẫu mô có mang đột biến gen *BRAF*, chiếm tỉ lệ 35,5%. Trong số đó 95,3% là đột biến *BRAF* V600E, 2,3% là đột biến *BRAF* D594N và 2,3% là đột biến *BRAF* K601E.

Khi khảo sát các yếu tố liên quan đến đột biến gen *BRAF* ở tổn thương răng cưa không cuống, kết quả của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gen *BRAF* với tuổi, giới tính, đặc điểm lâm sàng, tiền căn cá nhân, gia đình cũng như các đặc điểm trên nội soi.

5. Bàn luận

5.1. Tần suất và yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tổn thương răng cưa không cuống là 4,2%, cao hơn so với hầu hết các nghiên cứu trước đây được thực hiện ở Châu Á. Sự khác biệt này có thể được giải thích là do dân số trong hầu hết các nghiên cứu trước đây ở Châu Á là sàng lọc trên những đối tượng không có triệu chứng, trong khi nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa dưới. Ngoài ra, tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống trong các nghiên cứu khác ở Châu Á theo phân loại cũ của WHO. Trong phân loại này để chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống cần phải có từ hai đến ba khe tuyến răng cưa bị biến dạng. Trong khi đó, phân loại cập nhật

năm 2019 của WHO chỉ cần một khe tuyến răng cưa bị biến dạng rõ ràng về mặt cấu trúc là đủ chẩn đoán. Một lý do khác là đa số các nghiên cứu tại Châu Á chỉ có một bác sĩ giải phẫu bệnh chịu trách nhiệm đọc kết quả cho tất cả các tổn thương trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các tổn thương đều được đánh giá bởi hai bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm về bệnh lý đường tiêu hóa và chẩn đoán dựa trên phân loại WHO cập nhật năm 2019. Nếu có sự không thống nhất trong kết quả, cả hai bác sĩ giải phẫu bệnh sẽ hội chẩn cùng nhau để đưa ra kết luận cuối cùng. Điều này giúp làm giảm sự sai biệt từ đó tăng độ chính xác trong chẩn đoán. Thêm vào đó, các bác sĩ nội soi tham gia nghiên cứu đều được huấn luyện về các đặc điểm nội soi của tổn thương răng cưa không cuống và nhận thức rõ được tầm quan trọng của tổn thương. Ngoài ra các bác sĩ tham gia nghiên cứu đều có kinh nghiệm nội soi đại tràng ít nhất 5 năm với trên 3.000 ca nội soi. Tỷ lệ phát hiện u tuyến của các bác sĩ nội soi đều trên 30%. Tất cả các yếu tố này có thể góp phần vào việc giải thích lý do tại sao tỉ lệ tổn thương răng cưa không cuống trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trước đây tại Châu Á. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện tại một bệnh viện với mục đích khảo sát về tần suất của tổn thương răng cưa không cuống tại Việt Nam, cần có thêm nhiều nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để xác định rõ hơn vấn đề này.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi lớn tuổi là yếu tố liên quan với tổn thương răng cưa không cuống, tương tự với nghiên

cứ trước đây. Tuy nhiên, ngưỡng tuổi trong các nghiên cứu này là trên 50 hoặc 60 tuổi, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là ≥ 40 tuổi. Nghiên cứu hồi cứu của tác giả Lui tại Hồng Kông trên 12.089 bệnh nhân không triệu chứng trong độ tuổi từ 50-70 tuổi cho thấy tuổi ≥ 66 có liên quan với nguy cơ của tổn thương răng cưa không. Theo nghiên cứu của Anderson và cộng sự thì nguy cơ mắc tổn thương răng cưa không cuống cũng tăng theo độ tuổi (tăng độ tuổi mỗi năm: OR: 1,1; KTC 95%: 1,0-1,1). Những khác biệt về độ tuổi nguy cơ trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác có thể là do bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi có độ tuổi trung bình thấp hơn và có triệu chứng đường tiêu hóa dưới. Ngoài ra, tỉ lệ UTĐTT khởi phát sớm (dưới 50 tuổi) tại Việt Nam cao hơn so với các nước khác. Theo nghiên cứu của tác giả Quách Trọng Đức tại bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỉ lệ UTĐTT dưới 50 tuổi lên đến 28%, trong đó 11% bệnh nhân UTĐTT dưới 40 tuổi. Điều này có thể giải thích tại sao độ tuổi nguy cơ của tổn thương răng cưa không cuống trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy giới nam là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê của tổn thương răng cưa không cuống. Nghiên cứu của Tang và cộng sự thực hiện tại Trung Quốc cho thấy so với polyp tăng sản, giới nam là yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống với $p = 0,021$. Nghiên cứu của Sekiguchi và cộng sự tại Nhật trên 5.218 người tham gia tầm soát

không có triệu chứng cũng cho thấy giới nam là yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê của tổn thương răng cưa.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tăng huyết áp có liên quan với tổn thương răng cưa không cuống. Macarie và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu tại Rumani để tìm mối liên quan giữa các yếu tố liên quan của rối loạn chuyển hóa và tổn thương răng cưa không cuống. Đây là một nghiên cứu bệnh chứng hồi cứu trên 2.918 bệnh nhân nội soi đại tràng từ năm 2015 đến năm 2017. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tăng huyết áp, béo phì, tăng acid uric máu, tăng triglyceride có liên quan có ý nghĩa thống kê với tổn thương răng cưa không cuống. Sau khi phân tích đa biến thì tăng huyết áp và tăng triglyceride máu thật sự có liên quan với tổn thương răng cưa không cuống. Một nghiên cứu khác thực hiện tại Hàn Quốc cũng kết luận rằng tổn thương răng cưa không cuống có loạn sản hoặc ung thư liên quan có ý nghĩa với các rối loạn chuyển hóa bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường type 2 và rối loạn lipid máu. Ngược lại, nghiên cứu của Lui và cộng sự tại Hồng Kông không tìm thấy mối liên quan giữa tăng huyết áp và tổn thương răng cưa không cuống. Vì vậy, đây là một vấn đề quan trọng cần được nghiên cứu sâu hơn.

Về mối liên quan của đái tháo đường và tổn thương răng cưa không cuống, kết quả của chúng tôi cho thấy đái tháo đường có liên quan với tổn thương răng cưa không cuống. Kết quả của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác tại Mỹ và Hồng Kông.

5.2. Đặc điểm nội soi và mô bệnh học của tổn thương răng cưa không cuống

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy vị trí tổn thương ở đại tràng đoạn gần liên quan có ý nghĩa thống kê với chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Nghiên cứu của Pereyra và cộng sự tại Argentina cũng cho thấy các tổn thương răng cưa thường nằm ở đại tràng đoạn gần so với các dạng polyp. Yamada và cộng sự tại Nhật thực hiện phân tích đa biến trên 242 tổn thương cho thấy vị trí tổn thương ở đại tràng đoạn gần là đặc điểm có ý nghĩa để chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Do đó, điều quan trọng là phải chú ý chuẩn bị ruột đầy đủ và kiểm tra cẩn thận đại tràng đoạn gần để tránh bỏ sót các tổn thương răng cưa không cuống.

Kết quả của chúng tôi cho thấy kích thước tổn thương lớn hơn 5mm trên nội soi có ý nghĩa trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Nghiên cứu của Nishizawa và cộng sự tại Nhật trên 1.288 tổn thương ở đại trực tràng cho thấy kích thước > 5 mm là đặc điểm giúp chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Tác giả Bustamante-Balén và cộng sự tại Tây Ban Nha cũng ghi nhận kích thước > 5 mm có liên quan với chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Hirata và cộng sự thực hiện nghiên cứu tại Nhật cũng cho thấy các tổn thương có kích thước lớn hơn 5 mm giúp chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương răng cưa không cuống và polyp tăng sản

Trong nghiên cứu chúng tôi, hình dạng phẳng của tổn thương trên nội soi liên quan có ý nghĩa thống kê với chẩn đoán tổn

thương răng cưa không cuống sau khi phân tích đa biến. Pereyra và cộng sự tại Argentina cũng nhận thấy hình dạng phẳng là đặc điểm chẩn đoán có ý nghĩa đối với tổn thương răng cưa không cuống. Nghiên cứu của Ishigooka và cộng sự tại Nhật cũng cho thấy tỉ lệ tổn thương răng cưa không cuống có dạng phẳng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với polyp tăng sản và u tuyến răng cưa truyền thống. Vì vậy, khi tiến hành nội soi đại tràng, bác sĩ nội soi phải chú ý những tổn thương dạng phẳng này để cải thiện việc phát hiện tổn thương răng cưa không cuống.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm trên nội soi của tổn thương là hình dạng không đều có liên quan với chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Hazewinkel và cộng sự tại Hà Lan cũng cho thấy đặc điểm hình dạng không đều trên nội soi có liên quan đến chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống trên mô bệnh học. Nghiên cứu của Hirata và cộng sự tại Nhật cũng cho thấy hình dạng không đều của tổn thương trên nội soi giúp chẩn đoán phân biệt giữa polyp tăng sản và tổn thương răng cưa không cuống.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dấu hiệu vi mạch máu dẫn có liên quan với chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu của Zhang và cộng sự tại Trung Quốc nhận thấy dấu hiệu vi mạch máu dẫn có ý nghĩa trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Nghiên cứu của Hirata và cộng sự tại Nhật trên 129 tổn thương răng cưa không cuống và 88 polyp tăng sản cũng cho thấy vi mạch máu dẫn là đặc điểm

nội soi giúp chẩn đoán phân biệt giữa polyp tăng sản và tổn thương răng cưa không cuống. Vì vậy đây là dấu hiệu rất hữu ích trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống trong thực hành lâm sàng hàng ngày.

Khi quan sát trên nội soi NBI, tổn thương răng cưa không cuống có đặc điểm rất đặc hiệu là điểm tối trong khe tuyến, là do sự dẫn nở của khe tuyến. Đây là đặc điểm mô bệnh học chính của tổn thương răng cưa không cuống. Sự hiện diện của đặc điểm này trên nội soi giúp các bác sĩ nội soi phân biệt giữa polyp tăng sản và tổn thương răng cưa không cuống. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy đây là đặc điểm trên nội soi giúp chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Hazewinkel và cộng sự.

Độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm và độ chính xác của phân loại WASP trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống trong nghiên cứu của chúng tôi đều lớn hơn 90%. Đối với các tổn thương kích thước dưới 10 mm các trị số này đều lớn hơn 95%. Phân loại WASP được công bố vào năm 2016 khi tác giả Je tiến hành nghiên cứu sử dụng phân loại này để chẩn đoán phân biệt các tổn thương trên nội soi bao gồm u tuyến, polyp tăng sản và tổn thương răng cưa không cuống kích thước nhỏ hơn 10 mm. Vì lý do này, chúng tôi đã tiến hành phân tích dưới nhóm để xác định giá trị chẩn đoán của phân loại WASP đối với các tổn thương răng cưa không cuống có kích thước dưới 10 mm. Ngoài ra, trong nghiên cứu mở đầu của tác giả Je, độ chính xác của phân loại WASP trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống là

0,74 (0,66 đến 0,82) trước khi tổ chức huấn luyện cho các bác sĩ nội soi và tăng lên 0,86 (0,80 đến 0,91) sau kết thúc huấn luyện. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy giá trị trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống của phân loại WASP bên cạnh các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện hành.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các đặc điểm mô bệnh học thường gặp nhất của tổn thương răng cưa không cuống là dẫn dắt khe tuyến (95,9%), răng cưa đến đáy tuyến (83,5%), khe tuyến phát triển theo chiều dọc của cơ niêm (68,6%). Nghiên cứu của tác giả Trần Hữu Thái và cộng sự trên 17 mẫu mô tổn thương răng cưa không cuống tại Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh cho thấy đặc điểm dẫn dắt khe tuyến và răng cưa đến đáy tuyến chiếm tỉ lệ thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, với tỉ lệ lần lượt là 65,5% và 48,3%. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của tác giả Trần Hữu Thái có cỡ mẫu nhỏ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, nghiên cứu này là nghiên cứu hồi cứu báo cáo loạt ca, có thể không đủ để đại diện cho tổn thương răng cưa không cuống. Hiện nay chưa có nhiều các nghiên cứu trước đây trên thế giới cũng như tại Việt Nam khảo sát về tỉ lệ của mỗi loại đặc điểm này, vì vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu mô bệnh học khảo sát rõ hơn về các đặc điểm này.

Trong nghiên cứu, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống theo phân loại WHO cập nhật năm 2019. Trong phân loại này, chỉ cần một khe tuyến răng cưa bị biến dạng rõ về cấu trúc là đủ để chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống. Trong nghiên cứu của Jaravaza và cộng

sự tại Nam Phi, 147 mẫu mô từ 93 bệnh nhân đã được chẩn đoán trước đây là polyp tăng sản theo tiêu chuẩn cũ sẽ được đọc lại kết quả mô bệnh học theo phân loại WHO cập nhật năm 2019. Kết quả cho thấy có 6,1% bệnh nhân được chẩn đoán lại là tổn thương có răng cưa không cuồng. Nghiên cứu của Bettington và cộng sự cũng sử dụng phân loại WHO 2019 để chẩn đoán lại các polyp tăng sản, kết quả cũng cho thấy các polyp tăng sản được chẩn đoán lại là tổn thương răng cưa không cuồng ở 7% các trường hợp. Một lợi ích khác của phân loại WHO mới là cải thiện sự thống nhất của giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi nếu sử dụng phân loại WHO cũ năm 2010 là cần ít nhất 2 hoặc 3 khe tuyến răng cưa biến dạng rõ thì tỉ lệ bỏ sót tổn thương răng cưa không cuồng từ 9,1% đến 16,5%. Vì vậy trên thực hành lâm sàng hàng ngày các bác sĩ nên sử dụng phân loại WHO cập nhật năm 2019 để tránh bỏ sót tổn thương.

5.3. Tỉ lệ đột biến gen *BRAF* và các yếu tố liên quan đến đột biến của tổn thương răng cưa không cuồng

Các nghiên cứu về đột biến gen *BRAF* trước đây ở Việt Nam đa số chỉ tập trung ở bệnh nhân UTĐTT và u tuyến. Nghiên cứu của tác giả Ngô Thị Hoài thì tỉ lệ đột biến *BRAF* trên bệnh nhân u tuyến là 8,8%, trên bệnh nhân UTĐTT là 15,8%. Nghiên cứu này cũng cho thấy tỉ lệ đột biến *BRAF* ở các bệnh nhân có tổn thương răng cưa là 21,1%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có đột biến *BRAF* là 3,6%. Tuy nhiên tác giả

tính chung tỉ lệ đột biến cho tất cả các tổn thương răng cưa chứ không phân loại rõ tổn thương răng cuộn không cuộn.

Kết quả tỉ lệ đột biến gen *BRAF* trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với hầu hết các nghiên cứu khác tại Châu Á. Điều này có thể giải thích là do sự khác biệt về yếu tố di truyền và chủng tộc, môi trường, lối sống. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật giải trình tự Sanger là chỉ khảo sát 1 exon 15, trong khi các nghiên cứu khác khảo sát toàn bộ đoạn gen. Thêm vào đó, nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán trên mô bệnh học là theo phân loại WHO cập nhật năm 2019, trong khi đa số các nghiên cứu khác áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán theo phân loại WHO cũ. Các lý do này có thể dẫn đến tỉ lệ đột biến gen *BRAF* trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác.

Khi khảo sát các yếu tố liên quan đến đột biến gen *BRAF* ở tổn thương răng cưa không cuộn, kết quả của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gen *BRAF* với tuổi, giới tính, đặc điểm lâm sàng, tiền căn cá nhân, gia đình cũng như các đặc điểm trên nội soi. Nghiên cứu của Cho và cộng sự tại Nhật cũng cho thấy đột biến gen *BRAF* không liên quan với tuổi, giới tính, vị trí, kích thước tổn thương răng cưa không cuộn trên nội soi. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ khảo sát đột biến gen *BRAF* trên 121 tổn thương răng cưa không cuộn. Do đó chúng tôi chưa so sánh được mối liên quan của đột biến *BRAF* với các dạng tổn thương khác và với bệnh nhân bình thường không có tổn thương. Cần có thêm nhiều nghiên cứu

trong tương lai để nghiên cứu tốt hơn các đặc điểm phân tử của tổn thương răng cưa không cuống, đặc biệt là đột biến gen *BRAF* và các yếu tố liên quan đến đột biến này trên dân số Việt Nam.

6. Kết luận và kiến nghị

Tần suất và yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng

- Tần suất của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng là 4,2% (khoảng tin cậy 95%: 3,5-5,1).
- Các yếu tố liên quan của tổn thương răng cưa không cuống trong phân tích đa biến bao gồm giới nam (OR: 2,032; $p = 0,008$); tuổi ≥ 40 (OR: 3,303; $p = 0,001$), tăng huyết áp (OR: 1,650; $p = 0,031$) và đại tháo đường (OR: 2,721; $p < 0,001$).

Đặc điểm nội soi và mô bệnh học của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng

- Các đặc điểm nội soi liên quan đến chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống sau khi phân tích đa biến bao gồm vị trí ở đại tràng đoạn gần (OR: 2,351; $p < 0,001$), kích thước > 5 mm (OR: 2,447; $p < 0,001$), hình dạng phẳng (OR: 2,781; $p = 0,001$), hình dạng không đều (OR: 4,516; $p < 0,001$), vi mạch máu dẫn (OR: 5,030; $p < 0,001$) và điểm tối trong khe tuyến (OR: 5,955; $p < 0,001$). Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, độ chính xác của phân loại WASP trong chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống lần lượt là: 38,8%; 97,8%; 55,3%; 95,8%; 94%.
- Đặc điểm mô bệnh học thường gặp nhất của tổn thương răng cưa không cuống là dẫn đầy khe tuyến, răng cưa đến đáy tuyến,

khe tuyến phát triển theo chiều ngang dọc lớp cơ niêm với tỉ lệ lần lượt là 95,9%, 83,5%, 68,6%. Tỉ lệ tổn thương răng cưa không cuống có loạn sản chiếm 66,1%.

Tỉ lệ đột biến gen *BRAF* và các yếu tố liên quan đến đột biến của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng

- Tỉ lệ đột biến gen *BRAF* của tổn thương răng cưa không cuống ở đại trực tràng là 35,5%. Trong số đó 95,3% là đột biến *BRAF* V600E, 2,3% là đột biến *BRAF* D594N và 2,3% là đột biến *BRAF* K601E.
- Chưa tìm thấy các yếu tố liên quan với đột biến gen *BRAF*.

Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi đưa ra các kiến nghị sau:

- Khi nội soi đại tràng, cần chú ý các đặc điểm nội soi giúp tăng khả năng phát hiện tổn thương răng cưa không cuống bao gồm vị trí ở đại tràng đoạn gần, kích thước > 5 mm, hình dạng phẳng, hình dạng không đều, vi mạch máu dẫn, điểm tối trong khe tuyến.
- Nên áp dụng phân loại WASP để chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống trên nội soi. Các tổn thương không thỏa phân loại WASP cần chú ý thêm các đặc điểm vị trí đại tràng đoạn gần, kích thước > 5 mm.
- Nên áp dụng phân loại cập nhật WHO năm 2019 để giúp tránh bỏ sót chẩn đoán tổn thương răng cưa không cuống trên mô bệnh học.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA
TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Vu NTH, Le HM, Vo DTN, Vu HA, Le NQ, Ho DDQ, Quach DT. Prevalence, risk factors, and BRAF mutation of colorectal sessile serrated lesions among Vietnamese patients. *World J Clin Oncol.* 2024; 15(2): 290-301. doi:10.5306/wjco.v15.i2.290.
2. Vu NTH, Le HM, Vo DTN, Le NQ, Ho DDQ, Quach DT. Endoscopic characteristics and performance of WASP classification in the diagnosis of colorectal sessile-serrated lesions in Vietnamese patients. *JGH Open.* 2024; 8(6), e13109. <https://doi.org/10.1002/jgh3.13109>.