

คำแนะนำที่เหมาะสมในการตรวจหา และการตัดตึงเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ (optimizing colonic polyp detection and resection)

สุกิจ ภัทรเจียรพันธ์

บทนำ

จากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 2020 มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งที่พบบ่อยมากเป็นอันดับ 3 ทั้งในเพศชายและหญิง โดยมีผู้ป่วยได้รับวินิจฉัยใหม่ 147,950 ราย และเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ 53,200 ราย⁽¹⁾ มีจุดสังเกตคืออุบัติการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศสหรัฐอเมริกานั้นมีแนวโน้มลดลงชัดเจนหลังประชาชนได้รับการส่องกล้องคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่มากขึ้น⁽¹⁾ ในขณะที่ประเทศไทยกลับมีอุบัติการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจสะท้อนถึงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประชากรชาวไทยที่มีอัตราส่วนต่ำมาก⁽²⁾ โดยจุดประสงค์ของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในปัจจุบันนั้นไม่ใช่เพียงเพื่อวินิจฉัยมะเร็งเท่านั้น แต่เป็นการทำเพื่อป้องกันการเกิดด้วยการตัดตึงเนื้อก่อนจะกลายเป็นมะเร็ง⁽³⁾

แม้ว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่จะเป็นมาตรฐานสูงสุด (gold standard) ในการตรวจลำไส้ใหญ่ แต่ก็ไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด มีหลายรายงานการเกิดมะเร็งในช่วงเวลาสั้นหลังส่องกล้องลำไส้ใหญ่ โดยสาเหตุอาจเกิดจากการมีติ่งเนื้อที่พลาดมองไม่เห็น (missed lesion) การตัดตึงเนื้อไม่หมด (incomplete resection) หรือการมีติ่งเนื้อใหม่ที่เจริญกลายเป็นมะเร็งอย่างรวดเร็ว⁽⁴⁾ ดังนั้นสิ่งสำคัญที่บ่งบอกคุณภาพของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ คือ การค้นหาติ่งเนื้อ (polyp detection) และการตัดตึงเนื้อ (polyp resection) ถ้าสามารถเพิ่มคุณภาพการค้นหาและตัดตึงเนื้อได้ อัตราการป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่ย่อมเพิ่มขึ้นแน่นอน

ในบทความนี้ผู้ประพันธ์จะเน้นปัญหาเรื่องปัญหาการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้อง ซึ่งวิธีแก้ไขปัญหานี้ คือการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ที่มีคุณภาพ (high quality colonoscopy) ที่ประกอบ

ด้วยการฝึกฝน การใช้อุปกรณ์และเทคโนโลยีใหม่ ๆ ที่สามารถทำให้การค้นหา (polyp detection) และตัดตึงเนื้อ (polyp resection) มีประสิทธิภาพมากขึ้น

การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้อง (the occurrence of colorectal cancer after a colonoscopy)

มีคำเรียกการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้องหลายคำ คือ post-colonoscopy, missed และ interval colorectal cancer ซึ่ง interval colorectal cancer เป็นคำที่ได้รับความนิยมมากที่สุด โดยคำจำกัดความ คือ มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยหลังจากการส่องกล้องคัดกรองหรือเฝ้าระวัง ซึ่งเกิดขึ้นก่อนการส่องกล้องครั้งต่อไปที่แนะนำไว้⁽⁵⁾ มีหลายการศึกษารายงานอัตราส่วนความชุกของ interval colorectal cancer ต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 2.6-9 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้อง (interval colorectal cancer) จากการศึกษาต่าง ๆ หลังปี ค.ศ. 2000

ผู้ประพันธ์	ปีที่ศึกษา	จำนวนมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการคัดกรอง/มะเร็งลำไส้ใหญ่ทั้งหมด	ความชุกของมะเร็งลำไส้ใหญ่	ร้อยละของมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านขวาหลังคัดกรอง	ร้อยละของมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้านซ้ายหลังคัดกรอง
Baxter และคณะ ⁽⁶⁾	2000-2005	1,260/14,064	9.0	54	46
Le Clercq และคณะ ⁽⁷⁾	2001-2010	147/5,107	2.9	60	40
Erichsenet และคณะ ⁽⁸⁾	2000-2009	982/38,064	2.6	45	44
Brenner และคณะ ⁽⁹⁾	2003-2007	78/1,945	4.0	56	41
Ferrandez และคณะ ⁽¹⁰⁾	2003-2005	27/386	6.7	22	78

โดยทั่วไปการหาสาเหตุการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้องนั้นเป็นไปได้ยาก เพราะเรื่องนี้มีความซับซ้อนมาก แพทย์ไม่สามารถทราบชีววิทยาเนื่องจากว่ามีอัตราการโตขึ้นเร็วเพียงใด ส่วนมากจะอาศัยการคาดการณ์ตามทฤษฎี ซึ่งมักจะอธิบายจาก 3 เหตุการณ์นี้ คือ

1. เนื้องอกที่คลาดไปจากการส่องกล้อง (missed neoplasia)
2. เนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ (new lesions)
3. เนื้องอกที่ตัดไม่หมด (incompletely resected lesions)⁽⁴⁾

ซึ่งจะขอลงรายละเอียดในแต่ละหัวข้อดังนี้

1. เนื้องอกที่คลาดไปจากการส่องกล้อง (missed neoplasia)

เนื้องอกที่คลาดไปจากการส่องกล้องเป็นปัญหาหลักที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้อง โดย Pickhardt และคณะ ทำ systematic review และ meta-analysis เพื่อดูประสิทธิภาพของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่และการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ (CT colonogram) ในการตรวจหามะเร็งพบว่า การส่องกล้องลำไส้ใหญ่มีโอกาสพลาดร้อยละ 5.3 ซึ่งใกล้เคียงกับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลำไส้ใหญ่ที่มีโอกาสพลาดร้อยละ 4.9⁽¹¹⁾ ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการศึกษาของ Leaper และคณะ ที่พบว่า การส่องกล้องลำไส้ใหญ่มีโอกาสคลาดมะเร็งร้อยละ 5.9⁽¹²⁾

โดยทั่วไประยะเวลาของการส่องกล้องติดตามหลังทำครั้งแรกอาจนานถึง 5-10 ปี ขึ้นกับสิ่งที่พบจากการส่องกล้อง ดังนั้นตั้งเนื้อขนาดใหญ่หรือมีลักษณะไม่ดี (advanced adenoma) ที่คลาดไปจากส่องกล้องย่อมมีความสำคัญไม่แพ้มะเร็ง Rex และคณะได้ศึกษาโดยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ 2 ครั้งในผู้ป่วยวันเดียวกัน พบว่าแม้ตั้งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ 1 ซม. ขึ้นไป แพทย์ผู้ส่องกล้องยังมีโอกาสคลาดไปถึงร้อยละ 6⁽¹³⁾ ในขณะที่อีกการศึกษาพบโอกาสคลาดตั้งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ 1 ซม. ขึ้นไปเพียงร้อยละ 2.1⁽¹⁴⁾ โดยรูปร่างของตั้งเนื้อเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มโอกาสคลาดตั้งเนื้อ คือ ตั้งเนื้อที่มีรูปร่างแบนหรือเรียบ (sessile หรือ flat polyp) มีโอกาสคลาดมากกว่าตั้งเนื้อที่มีก้าน (pedunculated polyp) ถึง 5 เท่า⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้ อายุมาก การพบตั้งเนื้อจากการส่องกล้อง การเตรียมลำไส้ไม่ดี ตำแหน่งลำไส้ฝั่งขวา การถอยกล้องน้อยกว่า 6 นาที และความสามารถของแพทย์ผู้ส่องกล้องพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการคลาดตั้งเนื้อ⁽¹⁶⁾ ในปัจจุบันอาจสรุปได้ว่ากล้องส่องลำไส้ใหญ่ยังต้องการความชำนาญของแพทย์และเทคโนโลยีใหม่ ๆ มาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดข้อผิดพลาด

2. เนื้องอกเกิดขึ้นใหม่ (new lesion)

การศึกษาที่จะยืนยันว่ามีการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ใหม่หลังการส่องกล้องโดยที่ไม่ได้เกิดจากการคลาดตั้งเนื้อแต่แรกนั้นเป็นไปได้ยาก ดังนั้นคำอธิบายนี้มักมาจากการคาดการณ์ ซึ่งใช้เป็นคำอธิบายในผู้ป่วยเพียงส่วนน้อย ซึ่งขัดกับทฤษฎีที่การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ใช้เวลาค่อนข้างนาน⁽¹⁷⁾ มีการประมาณระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลงจากตั้งเนื้อลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งที่ไม่มีอาการอยู่ที่ 7.6-24.2 ปี และจากตั้งเนื้อลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งที่มีอาการอยู่ที่ 10.6-25.8 ปี⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามอัตราการโตของตั้งเนื้อมีความแตกต่างกันขึ้นกับชีววิทยาเนื้องอก ในบางตั้งเนื้อมีโอกาสโตเป็นมะเร็งได้เร็วมาก เช่น ถ้ามีการคลาด advanced adenoma จากการส่องกล้องครั้งแรก เวลาที่ใช้ในการกลายเป็นมะเร็งจะสั้นลงอย่างแน่นอน สุดท้ายผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่สามารถแยกได้กับมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่ (new lesion)

3. เนื้ออกที่ตัดไม่หมด (incompletely resected lesions)

การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้องสามารถเกิดหลังการตัดติ่งเนื้อไม่หมดได้ การศึกษา CARE study ได้ตัดขอบแผลหลังตัดติ่งเนื้อไปตรวจพบอัตราการตัดเนื้ออกไม่หมดสูงถึงร้อยละ 10 ซึ่งความเสี่ยงจะสูงขึ้นในติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (ร้อยละ 17 ในติ่งเนื้อ 1-2 ซม. และร้อยละ 6.8 ในติ่งเนื้อน้อยกว่า 1 ซม.) และติ่งเนื้อชนิด serrated sessile polyp ซึ่งมีโอกาสตัดไม่หมดร้อยละ 31 มากกว่าติ่งเนื้อชนิดอื่นที่มีโอกาสร้อยละ 7.2 นอกจากนี้วิธีที่ใช้ตัดติ่งเนื้อมีผลทำให้เกิดเนื้ออกที่ตัดไม่หมดต่างกัน คือ การทำ piecemeal endoscopic resection มีโอกาสตัดไม่หมดมากกว่าการตัดแบบ en-bloc (ร้อยละ 20.4 และ 8.4 ตามลำดับ)⁽¹⁹⁾ ในอีกการศึกษาหนึ่งพบว่า การตัด piecemeal endoscopic resection ในติ่งเนื้อมากกว่า 2 ซม. มีโอกาสเกิดติ่งเนื้อซ้ำร้อยละ 50⁽²⁰⁾

เช่นเดียวกับคำอธิบายการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้องอื่น ๆ การเกิดมะเร็งหลังตัดติ่งเนื้อไม่หมดมักมาจากการคาดการณ์ตามทฤษฎี โดยมีการศึกษาที่พบมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้องใน segment เดียวกันกับที่เคยตัดติ่งเนื้อไปร้อยละ 27 ในระยะเวลา 13 ปี⁽²¹⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ใช้การคาดการณ์ทางทฤษฎี เพราะที่จริงแล้วอาจมีเนื้ออกเกิดขึ้นใหม่ใกล้กับแผลตัดเดิมก็ได้ ซึ่งยากที่จะพิสูจน์

กล่าวโดยสรุป การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ถือเป็นหัตถการที่ไม่สมบูรณ์ ไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด ซึ่งประเมินได้จากการคลาดติ่งเนื้อใหญ่กว่า 1 ซม. ร้อยละ 2.1-6 และคลาดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 5.3-5.9 ที่กล่าวไปแล้วข้างต้น คุณภาพในการส่องกล้องในแพทย์แต่ละคนมีความแตกต่างกัน (operator dependence) ในปัจจุบันชมรมส่องกล้องต่าง ๆ จึงกำหนดตัวชี้วัดคุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อให้แพทย์ผู้ส่องกล้องปฏิบัติตามเป็นเกณฑ์ขั้นต่ำ ดังจะได้กล่าวต่อไป

การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ให้ได้คุณภาพสูง (high quality colonoscopy)

การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ให้ได้คุณภาพสูงนั้นประกอบด้วยหลายปัจจัย⁽²²⁾ ต่อไปนี้

1. การเตรียมลำไส้ได้ดี (good bowel preparation)
2. ส่องกล้องถึงลำไส้ส่วน cecum เป็นส่วนใหญ่ (high cecal intubation rate)
3. พบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่มาก (high adenoma detection rate)

ซึ่งขอกกล่าวในรายละเอียดในแต่ละหัวข้อ ดังนี้

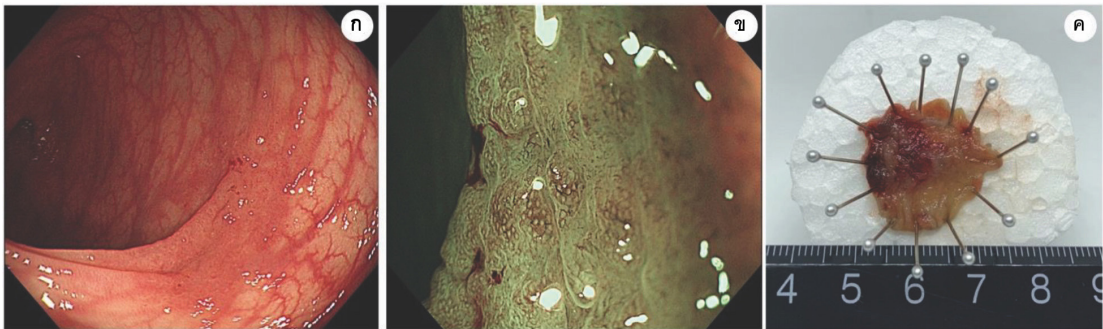
1. การเตรียมลำไส้ได้ดี (good bowel preparation)

ในการตรวจดูภายในลำไส้ใหญ่ให้ดีกว่ามีติ่งเนื้อหรือมะเร็งหรือไม่ เป็นที่แน่นอนว่าการ

เตรียมลำไส้ให้ดีเป็นปัจจัยสำคัญ ไม่เช่นนั้นจะมีติ่งเนื้อที่ดูคลาดไป โดยติ่งเนื้อที่นากลัวคือติ่งเนื้อที่แบนเรียบ (รูปที่ 1) ซึ่งหลายครั้งผลขึ้นเนื้อเป็นมะเร็ง การที่จะสามารถพบติ่งเนื้อแบนเรียบเช่นนี้จะต้องเตรียมลำไส้ให้ดี ในทางกลับกันถ้าในผู้ป่วยรายนี้เตรียมลำไส้ได้ไม่ดี (รูปที่ 2) โอกาสที่แพทย์ผู้ส่องกล้องจะคลาดติ่งเนื้อนี้แล้วต่อมาเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ หรือ interval cancer จะเป็นไปได้สูง

American society for gastrointestinal endoscopy (ASGE) ได้แนะนำตัวชี้วัดคุณภาพการส่องกล้อง ในแง่ของการเตรียมลำไส้ว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่เตรียมลำไส้ไม่ดีและต้องมาทำใหม่ภายใน 1 ปี ไม่ควรเกินร้อยละ 15⁽²²⁾ โดยวิธีที่จะเพิ่มประสิทธิภาพในการเตรียมลำไส้ก่อนส่องกล้องในปัจจุบัน คือ split-dose หรือ same-day preparation ซึ่งแตกต่างจากวิธีในอดีตที่มักให้ดื่มยาระบายทั้งหมดวันก่อนส่องกล้อง กล่าวคือ

Split-dose preparation คือการแบ่งยาระบายครึ่งหนึ่งดื่มวันก่อนส่องกล้อง และอีกครึ่งหนึ่งดื่มวันที่ทำการส่องกล้อง แม้จะมีความแตกต่างในเรื่องวิธีการแบ่งอยู่บ้าง แต่โดยทั่วไปนิยมให้ดื่มเย็นวันก่อนส่องกล้องและเช้าวันที่มาส่องกล้อง และควรส่องกล้องหลังจากเริ่มดื่มยาระบายครึ่งหลัง 4-5 ชั่วโมง ไม่เช่นนั้นจะมีเมือกและอุจจาระจากลำไส้เล็กมาปกคลุมในลำไส้ใหญ่ใหม่ ทำให้คุณภาพลดลง นอกจากนี้พบว่า การให้ยาระงับประสาท 2 ชั่วโมงหลังดื่มยาระบายหมด มีความปลอดภัยสูง ความเสี่ยงต่อการสำลักต่ำ⁽²³⁾ จาก meta-analysis ของ 5 การศึกษาพบว่า split-dose preparation เพิ่มคุณภาพการเตรียมลำไส้ (odds ratio=3.7) และเพิ่มความพึงพอใจของผู้ป่วย (odds ratio=1.8) ได้ชัดเจน⁽²⁴⁾



รูปที่ 1. ก. ลำไส้ใหญ่ที่เตรียมได้ดีและพบติ่งเนื้อชนิดแบนเรียบขนาดใหญ่ 2 ซม.
 ข. Magnifying narrow band imaging แสดงให้เห็นลักษณะของเส้นเลือดขนาดเล็กที่เรียงไม่เป็นระเบียบ หรือ JNET 2B
 ค. รูปติ่งเนื้อหลังตัดออก ผลขึ้นเนื้อเป็น intramucosal adenocarcinoma



รูปที่ 2. ลำไส้ใหญ่ที่เตรียมไม่ดี มีอุจจาระเคลือบ โอกาสสูงที่จะคลาดตึงเนื้อ

Same-day preparation มักใช้สำหรับการเตรียมลำไส้ในผู้ป่วยที่มีนัดส่องกล้องช่วงบ่าย โดยให้ดื่มเข้าวันที่มาส่องกล้องทั้งหมด มีการศึกษาพบว่าความสะอาดของลำไส้ดีกว่า ดีมง่ายกว่า ผลข้างเคียงน้อยกว่า และมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตน้อยกว่า⁽²⁵⁾

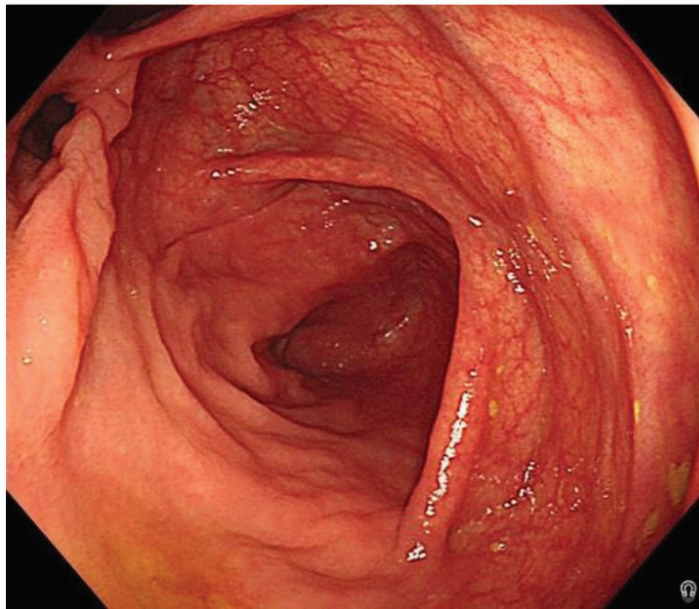
ห้องส่องกล้อง surgical endoscopy colorectal division โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้การเตรียมลำไส้ทั้ง 2 วิธี คือ split-dose preparation ในกรณีมีแผนทำในช่วงครึ่งเช้า และใช้ same-day preparation ในกรณีมีแผนทำในช่วงครึ่งบ่าย โดยคนไข้ทุกคนจะได้รับคำแนะนำให้งดอาหารมีกาก ผัก ผลไม้ 2 วันก่อนส่องกล้อง และให้ดื่ม polyethylene glycol (PEG) จำนวน 2 ลิ.ในเบื้องต้นทุกคน ถ้าลำไส้ยังเตรียมได้ไม่ดีอาจต้องดื่มเพิ่มที่ห้องส่องกล้องซึ่งจะพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

2. ส่องกล้องถึงลำไส้ส่วน cecum เป็นส่วนใหญ่ (high cecal intubation rate)

การส่องกล้องให้ถึงลำไส้ cecum โดยมีการถ่ายรูปเป็นหลักฐานถือว่ามีความสำคัญดังรูปที่ 3 ไม่เช่นนั้นการส่องกล้องถือว่าไม่สมบูรณ์ (incomplete colonoscopy) อาจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังส่องกล้องที่ลำไส้ใหญ่ฝั่งขวาได้ (right-sided interval cancer) โดย Baxter และคณะพบว่าอัตราการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ถึง cecum ร้อยละ 95 ขึ้นไปทำให้โอกาสเกิด right-sided interval cancer ลดลงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับอัตราการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ถึง cecum น้อยกว่าร้อยละ 80⁽⁶⁾

สาเหตุของการส่องกล้องไม่ถึง cecum มีตั้งแต่การขดกันของกล้องในท้อง (looping of the scope) เพราะลำไส้ยาว (redundant) และผู้ป่วยรู้สึกเจ็บจนทนไม่ไหว ดังนั้นวิธีการใส่กล้องให้เกิดการขดกันน้อยด้วยวิธีต่าง ๆ ตั้งแต่การดึงกล้องถอยกลับ (scope shortening) การให้ผู้ป่วยกอดท้องผู้ป่วย (abdominal pressure) และการเปลี่ยนท่าผู้ป่วยให้เหมาะสม (patient's positioning) ย่อมมีความสำคัญ

ASGE ได้แนะนำตัวชี้วัดคุณภาพการส่องกล้อง ว่าควรส่องกล้องถึง cecum โดยมีการถ่ายรูปยืนยันทุกราย โดยรวมควรส่องกล้องถึง cecum ร้อยละ 90 ขึ้นไป และในผู้ป่วยที่มาคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ควรส่องกล้องถึง cecum ร้อยละ 95 ขึ้นไป⁽²²⁾



รูปที่ 3. การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ถึงส่วน cecum จะสังเกตเห็นได้จากรูเปิดไส้ติ่ง (appendiceal orifice) และปากของลำไส้เล็กส่วน ileum (ileocecal valve) ที่เห็นด้านซ้ายบนของรูป

3. พบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่มาก (high adenoma detection rate)

เมื่อพูดถึงการป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่นั้น อัตราการพบติ่งเนื้อ adenoma (adenoma detection rate) ถือเป็นตัวชี้วัดที่สำคัญที่สุด โดย Kaminski และคณะ พบว่าแพทย์ผู้ส่องกล้องที่มี adenoma detection rate น้อยกว่าร้อยละ 20 จะพบผู้ป่วยมี interval cancer ในภายหลังมากกว่า⁽²⁶⁾ ในอีกการศึกษาพบว่าแพทย์ผู้ส่องกล้องที่มี adenoma detection rate มากกว่าร้อยละ 33 จะมีอัตราการพบ interval cancer น้อยลงร้อยละ 48-62 เมื่อเทียบกับแพทย์ที่มี adenoma detection rate น้อยกว่าร้อยละ 19 นอกจากนี้ยังพบว่าทุกร้อยละ 1 ของ adenoma detection rate ที่มากขึ้น จะช่วยลดโอกาสเกิด interval cancer ร้อยละ 3⁽²⁷⁾

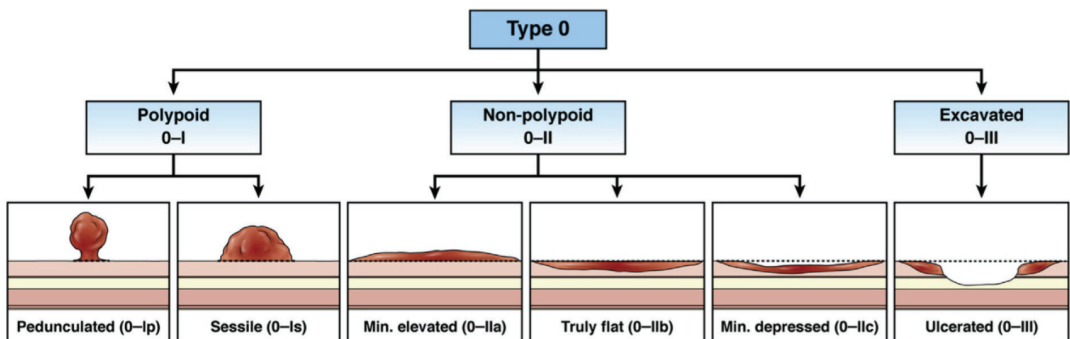
โดย ASGE ได้แนะนำว่าการส่องกล้องที่มีคุณภาพควรมี adenoma detection rate อย่างน้อยร้อยละ 25 และถ้าแยกตามเพศ ควรได้อย่างน้อยร้อยละ 30 ในผู้ชาย และร้อยละ 20 ในผู้หญิง⁽²²⁾

การเพิ่มคุณภาพการค้นหาดังเนื้อลำไส้ใหญ่ (optimize colonic polyp detection)

ดังที่กล่าวไว้ว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นหัตถการที่ไม่สมบูรณ์ไม่สามารถค้นหาดังเนื้อและป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด จึงมีการพัฒนาการส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยการฝึกฝน การใช้อุปกรณ์และเทคโนโลยีใหม่ ๆ ที่สามารถทำให้การค้นหาดังเนื้อให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ดังนี้

1. การฝึกฝนเพื่อเพิ่มการพบดังเนื้อ (training to optimize colonic polyp detection)

การฝึกฝนมีความสำคัญมากในการเพิ่มการพบดังเนื้อ ควรเริ่มจากเน้นย้ำความสำคัญของการหาดังเนื้อเพื่อนำไปสู่การป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่ และต้องทราบว่าดังเนื้อก่อนที่จะเป็นมะเร็งหลายครั้งมองหายาก ถ้าแบ่งตาม Paris classification แล้ว ดังเนื้อที่อันตรายและดูยากจะเป็นชนิดแบนราบ (0-IIa, 0-IIb, 0-IIc) ดังรูปที่ 4⁽²⁸⁾



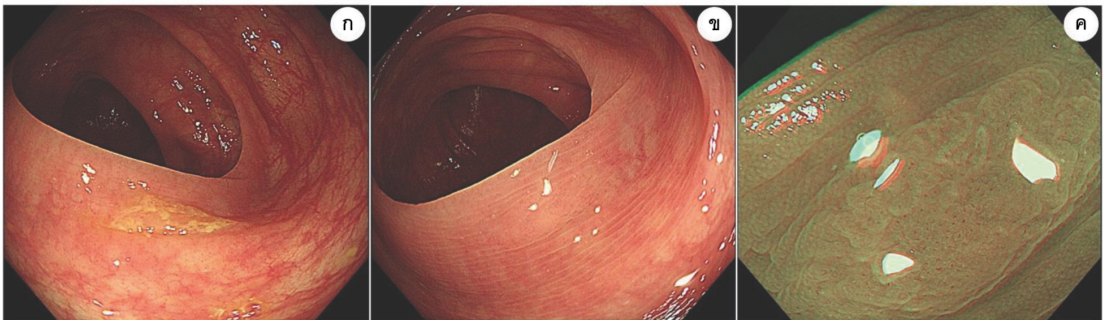
รูปที่ 4. การแบ่งลักษณะดังเนื้อตาม Paris classification⁽²⁸⁾

การฝึกฝนเพื่อเพิ่มการพบดังเนื้อจะแบ่งได้เป็น การฝึกดูเยื่อบุลำไส้ใหญ่ให้ชัดเจน (mucosal exposure technique) และการถอยกล้องด้วยเวลาที่เพียงพอ (adequate withdrawal time)⁽²⁹⁾

การฝึกดูเยื่อบุลำไส้ใหญ่ให้ชัดเจน (mucosal exposure technique)

อันดับแรกในการที่จะดูเยื่อบุลำไส้ใหญ่ให้ชัดเจนนั้นเริ่มจากการเตรียมลำไส้ใหญ่ให้ดีไม่ให้อุจจาระบดบังดังเนื้อดังที่ได้กล่าวไปแล้ว วิธีถอยกล้องเพื่อหาดังเนื้อที่เป็นพื้นฐานสำคัญที่ผู้ส่องกล้องต้องทราบ คือ

1. ต้องพยายามหาที่ตั้งเนื้อทวารอยพับของลำไส้ (colonic fold) โดยต้องระวังเยื่อที่หลบอยู่หลังรอยพับ (mucosa proximal to the fold) และตรงส่วนโค้งของลำไส้ (flexures) ซึ่งเป็นส่วนที่คลาดตั้งเนื้อบ่อย
2. ต้องล้างทำความสะอาดเศษอุจจาระทุกครั้งให้ดี เพราะในบางที่ตั้งเนื้อนั้นดูยาก เช่น sessile serrated polyp (SSP) ที่หลายครั้งอาจเห็นแค่เยื่อเมือก (mucous cap) เท่านั้น (รูปที่ 5)
3. ต้องเป่าลมให้ลำไส้ไปทุกครั้งตอนถอยกล้องหาพยาธิสภาพ
4. ถ้าลำไส้บีบตัวมากให้ใช้ยา Hyoscine Butylbromide หรือ Buscopan เพื่อลดการบีบตัวก่อนถอยกล้อง



รูปที่ 5. ก. ตั้งเนื้อชนิด sessile serrated polyp ที่สังเกตยาก หลายครั้งเห็นเพียงแคเยื่อเมือก (mucous cap)

ข. รูปหลังจากล้างเยื่อเมือกออกจากตั้งเนื้อ จะสังเกตได้ยาก

ค. Magnifying narrow band imaging แสดงให้เห็นลักษณะ type II-O (open) pits ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ sessile serrated polyp

การถอยกล้องด้วยเวลาที่เพียงพอ (adequate withdrawal time)

เวลาที่ใช้ในการถอยกล้อง (withdrawal time) ถือเป็นตัวชี้วัดของการส่องกล้องที่มีคุณภาพ เป็นอันดับสองรองจาก adenoma detection rate โดย US multi-society task force on colorectal cancer ได้แนะนำให้ใช้เวลาอย่างน้อย 6-10 นาทีในการถอยกล้อง⁽³⁰⁾ โดยคำแนะนำนี้มาจากการศึกษาของ Barclay และคณะที่พบว่า adenoma detection rate และเวลาที่ใช้ถอยกล้องมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรง และเวลา 6 นาทีสามารถชี้แยกแพทย์ที่พบตั้งเนื้อมากและน้อยได้ดี⁽³¹⁾

ในความเห็นของผู้นิพนธ์ แม้ระยะเวลาที่ใช้ในการถอยกล้องมีความสำคัญจากการศึกษาต่าง ๆ แต่ที่จริงแล้วแพทย์ควรใส่ใจและเน้นไปกับการสังเกตหาพยาธิสภาพมากกว่าเวลาที่ใช้ ถ้าแพทย์ผู้ส่องกล้องมีความพยายามสังเกตหารอยโรคได้ดีแล้ว เวลาที่ใช้ย่อมมากกว่า 6 นาทีแน่นอน

นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่น ๆ ที่มีการแนะนำให้ใช้เพื่อเพิ่มการพบติ่งเนื้ออีก เช่น

การส่องกล้องสองครั้งในลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา (double right colon examination)

หลายการศึกษาพบว่า การส่องกล้องลำไส้ใหญ่สามารถป้องกันมะเร็งลำไส้ฝั่งขวาได้สูงถึงร้อยละ 40-60 อย่างไรก็ตามยังต่ำกว่าความสามารถในการป้องกันมะเร็งลำไส้ฝั่งซ้ายที่สูงถึงร้อยละ 80⁽³²⁻³⁴⁾ ซึ่งอาจเกี่ยวกับการส่องกล้องไม่ถึงลำไส้ cecum หรือติ่งเนื้อแบนราบที่อันตราย และสังเกตยากมักเกิดในลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา ดังนั้นจึงมีการศึกษาการส่องกล้องสองครั้งในลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา (double right colon examination) โดยมีทั้งการส่องกล้องครั้งสองแบบ forward view หรือ retroflexion พบว่า การส่องกล้องครั้งสองด้วย forward view หรือ retroflexion นั้นไม่ต่างกันและจะสังเกตเห็นติ่งเนื้อเพิ่มอย่างน้อยหนึ่งอัน และมักพบติ่งเนื้อเพิ่มในการส่องครั้งที่สองในคนไข้อย่างมากและคนไข้ที่มีติ่งเนื้อในการส่องกล้องครั้งแรก⁽³⁵⁾

การเปลี่ยนท่าคนไข้ระหว่างการถอยกล้อง (dynamic patient rotation during withdrawal)

หลักการ คือ ให้ลำไส้ใหญ่อยู่ในตำแหน่งที่แรงโน้มถ่วงช่วยให้ลำไส้ถ่างออก (non-dependent position) ซึ่งลำไส้จะขยายตัวได้ดี คือ ให้คนไข้นอนตะแคงซ้ายลงตอนสังเกตลำไส้ฝั่งขวา นอนหงายตอนสังเกตลำไส้ส่วน transverse colon และตะแคงขวาลงตอนสังเกตลำไส้ฝั่งซ้าย โดยผลลัพธ์จากการศึกษามีความแตกต่างกัน East และคณะ ทำ RCT พบว่าคนไข้กลุ่มที่ถอยกล้องด้วยท่าตะแคงซ้ายรอบแรกแล้วรอบสองทำเป็น dynamic patient rotation จะเพิ่มการพบติ่งเนื้ออย่างน้อยหนึ่งอันร้อยละ 34 ในขณะที่กลุ่มที่ทำกลับกันจะเพิ่มการพบติ่งเนื้ออย่างน้อยหนึ่งอันเพียงร้อยละ 23 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁶⁾ ในขณะที่ Ou และคณะ พบว่า dynamic patient position ไม่ช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อแต่อย่างใด⁽³⁷⁾

2. การใช้อุปกรณ์เพื่อเพิ่มการพบติ่งเนื้อ (devices to optimize colonic polyp detection)

การใช้ cap ช่วยในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (cap-assisted colonoscopy)

การใส่ transparent cap ที่หน้ากล้องนั้น (รูปที่ 6) ช่วยให้แพทย์สามารถถอยพับลำไส้เปิดให้เห็นรอยโรคที่อาจซ่อนอยู่ข้างหลัง จาก meta-analysis ของ RCT พบว่า cap-assisted colonoscopy ช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อเพียงเล็กน้อย [relative risk 1.08, 95% confidence interval (CI) 1.00-1.17]⁽³⁸⁾ ผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า การใช้ cap อาจช่วยเพิ่มการดูติ่งเนื้อที่อยู่หลังรอยพับจริงแต่ก็จะทำให้การมองเห็น (visual field) แคบลงและมีดง จึงไม่นิยมใช้วิธีนี้ในการส่องกล้องปกติ



รูปที่ 6. Transparent cap ที่ใช้สำหรับ cap-assisted colonoscopy⁽³⁹⁾ (ได้รับอนุญาตให้ใช้รูปจาก บริษัท Olympus Thailand Co, Ltd.)

การใช้ endocuff

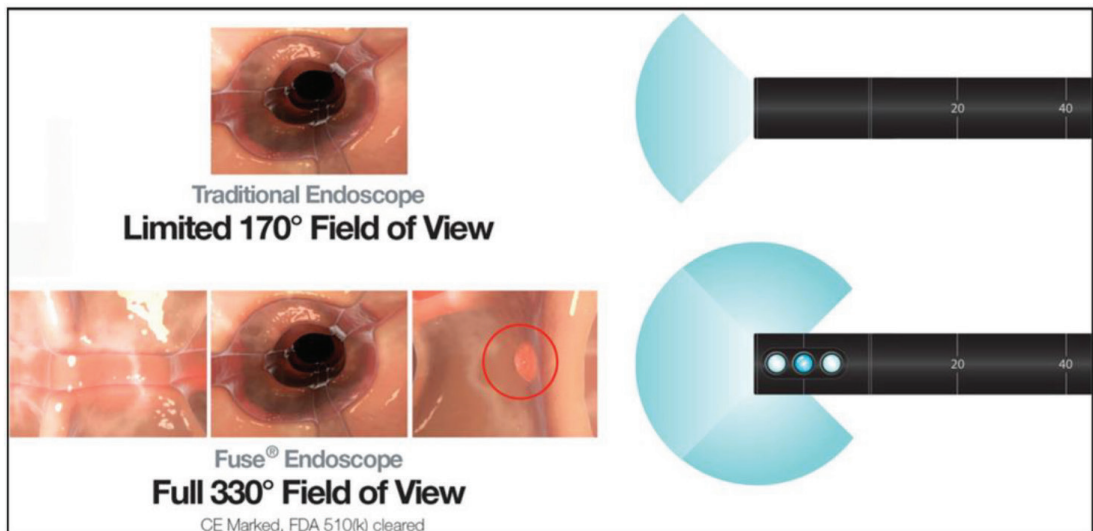
อุปกรณ์ endocuff (รูปที่ 7) เป็นเครื่องมือที่ใช้ติดปลายกล้องส่องลำไส้เพื่อช่วยให้รอยพับลำไส้เปิดออกตอนถอยกล้อง จาก meta-analysis เปรียบเทียบการใช้ endocuff กับการส่องกล้องปกติ พบว่าการใช้ Endocuff สามารถช่วยเพิ่ม adenoma detection rate ได้มาก (relative risk 1.18, 95% CI 1.05-1.32) และจะช่วยเพิ่มได้ดีอย่างยิ่งในแพทย์ส่องกล้องที่มี adenoma detection rate น้อยกว่าร้อยละ 35⁽⁴⁰⁾ ในการศึกษา RCT พบว่าการส่องกล้องโดยใช้ endocuff ร่วมด้วยมี adenoma detection rate มากกว่าการส่องกล้องปกติอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 35.4 และร้อยละ 20.7 $P < 0.0001$)⁽⁴¹⁾



รูปที่ 7. Endocuff (ได้รับอนุญาตให้ใช้รูปจากบริษัท Olympus Thailand Co, Ltd.)

กล้องส่องลำไส้ใหญ่ที่มีมุมมองกว้างกว่าปกติ (extra-wide-angle view colonoscope)

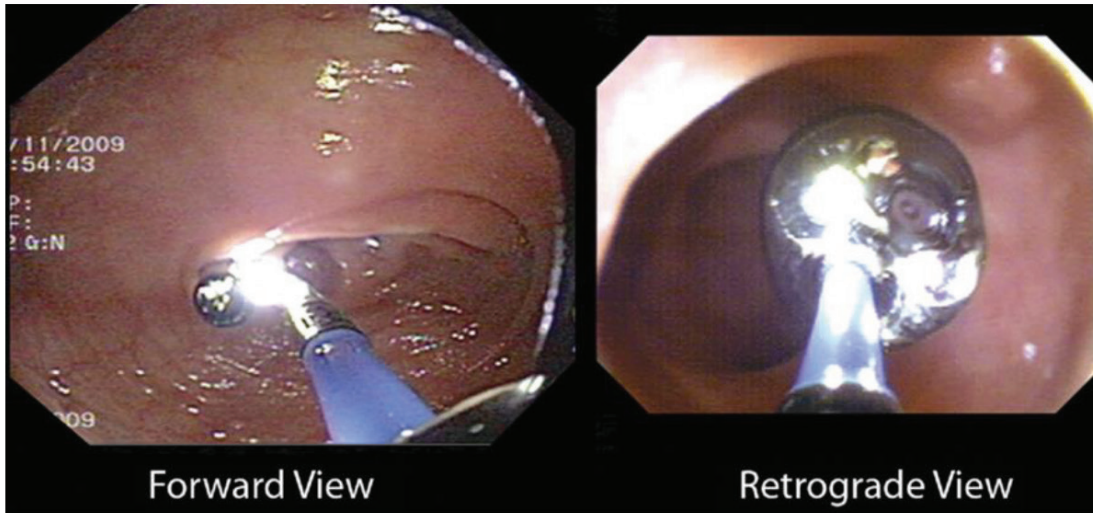
กล้องส่องลำไส้ใหญ่ที่มีมุมมองกว้างกว่าปกติที่มีในปัจจุบัน คือ full-spectrum endoscopy colonoscope (FUSE) ซึ่งนอกจากจะมีเลนส์อยู่ที่ปลายกล้องแล้วยังมีอยู่ทั้งสองข้างของปลายกล้องด้วย (รูปที่ 8⁽⁴³⁾) รูปจากกล้องทั้งสามนี้จะทำให้ได้ภาพมุมมองกว้างถึง 330 องศา และประมวลผลออกสามจอคอมพิวเตอร์ในขณะที่กล้องส่องลำไส้ใหญ่โดยทั่วไปจะได้ภาพมุมมองเพียง 170 องศา โดย Gralnek และคณะ ได้ทำ RCT พบว่า FUSE มีอัตราคาดติ่งเนื้องอกน้อยกว่ากล้องปกติ (ร้อยละ 7 และร้อยละ 41 $P < 0.0001$)⁽⁴²⁾ อย่างไรก็ตาม FUSE มีข้อจำกัดหลายอย่าง คือ ราคาแพง ไม่มีที่ใช้แพร่หลาย และผู้ส่องกล้องต้องดูจอคอมพิวเตอร์สามจอพร้อมกัน ทำให้มีความยากลำบากในทางปฏิบัติ



รูปที่ 8. กล้อง full-spectrum endoscopy colonoscope (FUSE) ที่มีมุมมองกว้างกว่าปกติ⁽⁴³⁾

กล้อง third eye retroscope

กล้อง third eye retroscope (รูปที่ 9⁽⁴⁴⁾) นั้นออกแบบมาเพื่อช่วยค้นหาติ่งเนื้อที่อาจซ่อนอยู่หลังรอยพับลำไส้ใหญ่ ซึ่ง Leufkens และคณะ ทำ RCT พบว่ากลุ่มคนไข้ที่มีส่องกล้องลำไส้ใหญ่ปกติแล้วส่องอีกรอบโดย third eye retroscope จะเพิ่มการพบติ่งเนื้อได้ร้อยละ 45.8 ในทางกลับกันกลุ่มที่ส่องกล้อง third eye retroscope แล้วส่องอีกรอบด้วยกล้องธรรมดาจะเพิ่มการพบติ่งเนื้อเพียงร้อยละ 22.6⁽⁴⁴⁾ อย่างไรก็ตามกล้อง third eye retroscope ไม่เป็นที่นิยมเพราะมีราคาแพง และต้องใส่เข้าไปใน working channel ทำให้เวลาพบติ่งเนื้อแล้วต้องตัดจะเสียเวลาถอยกล้อง third eye retroscope ออกก่อนตัด



รูปที่ 9. การใช้ third eye retroscope เพื่อช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อที่อาจซ่อนอยู่หลังรอยพับลำไส้ใหญ่⁽⁴⁴⁾

3. การปรับปรุงภาพเพื่อเพิ่มการพบติ่งเนื้อ (image-enhancing methods to optimize colonic polyp detection)

การพ่นสีบนเยื่อลำไส้ใหญ่ (chromoendoscopy)

การพ่นสี indigo carmine (รูปที่ 10) หรือ methylene blue ทำให้เห็นลักษณะเยื่อลำไส้ใหญ่ชัดเจนขึ้น การพ่นสีนี้นอกจากใช้แบ่งชนิดของติ่งเนื้อแล้วยังสามารถช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อได้อีกด้วย มีประโยชน์มากในติ่งเนื้อที่แบนมองเห็นยาก โดย Pohl และคณะ ทำ RCT เปรียบเทียบการพ่นสีทั้งลำไส้ใหญ่ด้วย indigo carmine (pan colonic chromoendoscopy) กับการส่องกล้องปกติ พบว่า pan colonic chromoendoscopy ช่วยเพิ่มอัตราการพบติ่งเนื้อต่อคน (0.95 และ 0.66) อัตราการพบติ่งเนื้อแบนราบต่อคน (0.56 และ 0.28) และอัตราการพบติ่งเนื้อ serrated polyp ต่อคน (1.19 vs 0.49)⁽⁴⁵⁾ ในขณะที่อีกการศึกษาใช้กล้อง high-definition colonoscope เทียบ pan-colonic chromoendoscopy กับส่องกล้องปกติ พบว่า pan colonic chromoendoscopy เพิ่มการพบติ่งเนื้อเพียงเล็กน้อย คือ เพิ่มอัตราการพบติ่งเนื้อแบนราบต่อคน (0.6 และ 0.4 P=0.01) อัตราการพบติ่งเนื้อเล็กกว่า 5 มม. ต่อราย (0.8 และ 0.7 P=0.03)⁽⁴⁶⁾ ข้อจำกัดของ chromoendoscopy คือ ใช้เวลานานในการพ่นสี และอาจหาสีใช้ยากในบางประเทศ



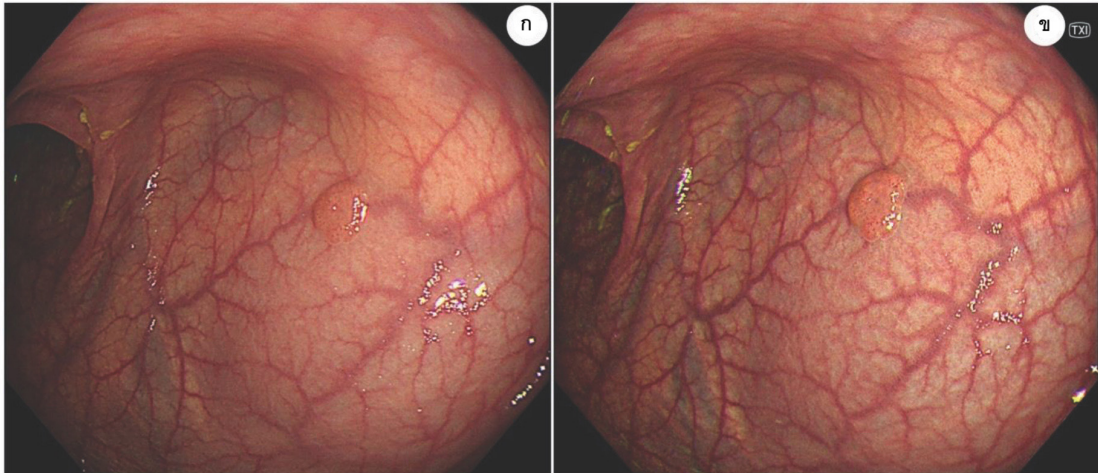
รูปที่ 10. สี indigo carmine ที่ห้องส่องกล้อง surgical endoscopy colorectal division โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ผลิตเองและรูปตึงเนื้อลำไส้ใหญ่หลังพ่นสี

การปรับแสงสีโดย narrow band imaging (NBI)

การปรับแสงสีด้วย NBI นั้นเป็นการใส่ตัวกรองสีจากต้นกำเนิดแสงให้แคบลงเหลือเพียงแสงสีน้ำเงินที่ 415 นาโนม. และสีเขียวที่ 549 นาโนม. ทำให้เห็นพื้นผิวเยื่อและเส้นเลือดเล็กชัดเจนขึ้น (รูปที่ 1 และ 5) มีหลายการศึกษาหาค่าของ NBI ในการช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อโดยถ้าเป็น NBI รุ่นเก่า จะไม่สามารถช่วยเพิ่ม adenoma detection rate ได้ เพราะจอค่อนข้างมืดสังเกตติ่งเนื้อยาก^(47, 48) ในขณะที่ถ้าเป็น NBI รุ่นใหม่ที่ปรับปรุงให้ชัดและสว่างขึ้นแล้ว พบว่าการถอยกล้องด้วย NBI เมื่อเทียบกับการถอยปกติแล้ว การใช้ NBI จะช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 48.3 และร้อยละ 34.4 $P=0.01$)⁽⁴⁹⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้นิพนธ์เห็นว่าแม้ว่า NBI รุ่นใหม่จะสว่างขึ้นแต่ก็ยังมีมืดกว่ามากเมื่อเทียบกับ white light ทำให้ค้นหาติ่งเนื้อลำบาก ไม่เป็นที่นิยม

การปรับแสงสีโดย texture and color enhancement imaging (TXI)

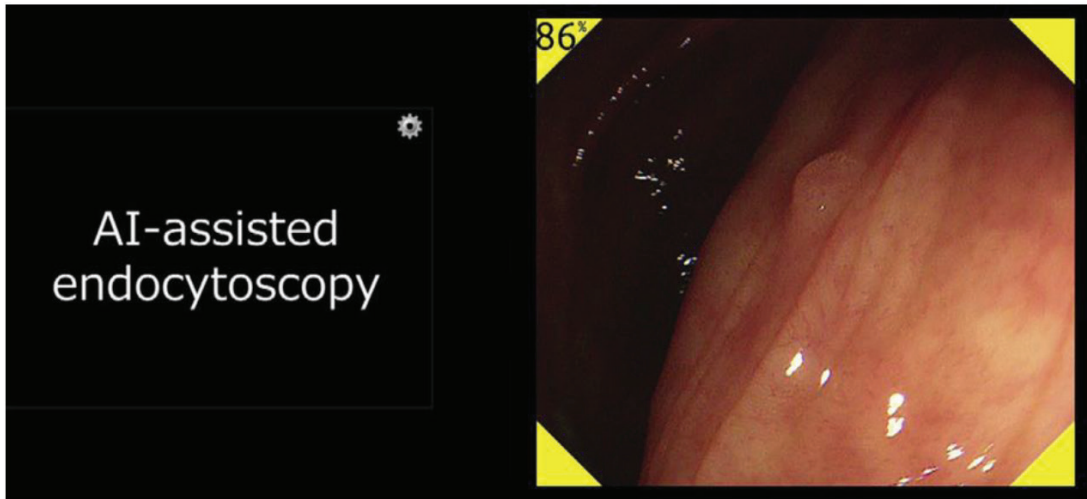
ล่าสุดบริษัท Olympus ได้ออกตัวประมวลผลวิดีโอใหม่ชื่อ EVIS X1 ซึ่งมีการทำงานหลายอย่างที่ดีขึ้น หนึ่งในนั้นคือ การปรับแสงสีด้วย TXI ซึ่งช่วยทำให้รายละเอียด ความสว่าง และสีภาพ ดีมากขึ้นกว่าเดิมในการหาติ่งเนื้อ ดังรูปที่ 11 ในปัจจุบันยังมีหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่เพื่อหาค่าของ TXI ในเรื่องการค้นหาติ่งเนื้อ ซึ่งผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า TXI จะเป็นมาตรฐานใหม่ของการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในอนาคต



รูปที่ 11. ก. ดึงเนื้อลำไส้ใหญ่เมื่อใช้ white light high-definition colonoscope ปกติ
 ข. การใช้ texture and color enhancement imaging (TXI) ดูดึงเนื้อเดียวกัน

4. การใช้ปัญญาประดิษฐ์เพื่อเพิ่มการพบดึงเนื้อ (artificial intelligence to optimize colonic polyp detection)

โลกยุคปัจจุบันมีการใช้ปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence, AI) เกือบทุกภาคส่วน การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ก็เช่นกัน มีการนำ AI มาใช้ ทั้งในแง่การเพิ่มการพบดึงเนื้อและการให้วินิจฉัยดึงเนื้อ (รูปที่ 12⁽⁵⁰⁾) จาก meta-analysis ของ RCT ที่ศึกษาการใช้ AI มาช่วยในการค้นหาดึงเนื้อพบว่า AI ช่วยเพิ่ม adenoma detection rate ได้ (ร้อยละ 29.6 และร้อยละ 19.3) แต่มีข้อสังเกตคือ ดึงเนื้อที่พบส่วนใหญ่มีขนาดเล็กกว่า 5 มม. และ AI ไม่ช่วยเพิ่มการพบ advanced adenoma แต่อย่างไร⁽⁵¹⁾ อย่างไรก็ตามแม้ AI มักช่วยเพิ่มการพบดึงเนื้อที่มีขนาดเล็ก แต่ผู้เชี่ยวชาญหลายท่านมีความเห็นว่า AI มีประโยชน์และไม่ได้ทำให้เกิดความเสี่ยงใดเพิ่มกับผู้ป่วย การที่ AI ช่วยเพิ่ม adenoma detection rate ได้ การเกิด interval cancer ในอนาคตย่อมมีน้อยลง⁽⁵²⁾



รูปที่ 12. การใช้ artificial intelligence เพื่อเพิ่มการพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ ซึ่งเมื่อพบระบบจะบอกโอกาสมีติ่งเนื้อที่ด้านบนซ้ายของจอคอมพิวเตอร์⁽⁵⁰⁾

การเพิ่มคุณภาพการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (optimize colonic polyp resection)

การตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ให้ได้คุณภาพนั้นจะต้องประกอบด้วยสองส่วน คือ การวินิจฉัยติ่งเนื้อให้แม่นยำก่อนตัด (diagnosis) และการตัดติ่งเนื้อออกให้หมด ได้ en bloc resection (treatment) ดังนั้นเมื่อต้องการเพิ่มคุณภาพในการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่แล้วจึงต้องมีความเข้าใจถึงสององค์ประกอบนี้เป็นอย่างดี

แนวทางให้การวินิจฉัยโดยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (endoscopic diagnosis of colonic neoplasia)

ทุกวันนี้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดติ่งเนื้อได้อย่างแม่นยำโดยการพ่นสียบดติ่งเนื้อ (chromoendoscopy) หรือการใช้เทคโนโลยีการปรับปรุงภาพของกล้อง (image-enhanced endoscopy) เช่น narrow band imaging (NBI), flexible spectral imaging color enhancement (FICE), i-scan digital contrast (I-SCAN) เป็นต้น

โดยจะแยกชนิดของติ่งเนื้อออกได้เป็น 4 ชนิด คือ

1. ติ่งเนื้อที่ไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง เช่น hyperplastic polyp
2. ติ่งเนื้อที่มีโอกาสกลายเป็นมะเร็ง เช่น adenomatous polyp
3. ติ่งเนื้อที่เป็นมะเร็งระยะเริ่มต้น คือ carcinoma in situ และ cancer with superficial submucosal invasion (depth of invasion <1,000 micron)
4. ติ่งเนื้อที่เป็นมะเร็งกินชั้นใต้เยื่อบุผิวลึก คือ submucosal invasive cancer

วิธีที่ใช้แยกชนิดติ่งเนื้อนั้นมีอยู่ 2 วิธีหลัก คือ

1. การพ่นสีบนติ่งเนื้อ (chromoendoscopy)

การพ่นสีบนติ่งเนื้ออาจใช้สี indigo carmine หรือ crystal violet ก็ได้ ความแตกต่าง คือ indigo carmine (รูปที่ 10) จะไม่ดูดซึมเข้า mucosal gland จะทำให้เห็นร่องตามผิวได้ชัดขึ้น เป็น contrast dye ส่วน crystal violet จะถูกดูดซึมโดย mucosal gland เป็น absorptive dye ทำให้เห็นลักษณะผิวชัดกว่าแต่ใช้เวลานาน 2-3 นาทีกว่าจะมีการดูดซึมของสี การใช้สีนี้มีจุดประสงค์เพื่อดูลักษณะผิวของติ่งเนื้อ (pit pattern) ซึ่ง Kudo และคณะ⁽⁵³⁾ ได้แบ่งติ่งเนื้อตามลักษณะผิวหลังพ่นสีออกเป็น 6 ชนิดโดยใช้ Kudo's classification คือ ชนิด I, II, III_L, III_S, IV และ V (รูปที่ 13⁽⁵⁹⁾) ซึ่งลักษณะของผิวนี้สามารถพยากรณ์ชนิดของติ่งเนื้อได้แม่นยำ

ความแม่นยำของ chromoendoscopy ในการแยกระหว่าง neoplastic และ non-neoplastic lesion อยู่ที่ร้อยละ 82-92 เมื่อไม่ได้ใช้กำลังขยาย (non-magnifying) และร้อยละ 80-96 ถ้าใช้กำลังขยาย (magnifying) ในขณะที่การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ธรรมดา (conventional colonoscopy) จะแม่นยำเพียงร้อยละ 68-92⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾

นอกจากนี้ chromoendoscopy สามารถแยก early cancer (Tis และ submucosal invasion <1,000 micron) จาก submucosal invasive cancer ได้แม่นยำมีความไว ความจำเพาะ positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 85.6 ร้อยละ 99.4 ร้อยละ 86.5 ร้อยละ 99.4 และร้อยละ 98.8 ตามลำดับ⁽⁵⁸⁾

I		Round pit (normal pit)		Normal mucosa
II		Asteroid pit		Type II pit pattern is specific for hyperplasia. Also, superficial type serrated adenoma and SSA/P show this pit like pattern.
III _s		Tubular or round pit that is smaller than the normal pit (type I)		Regular pattern → intramucosal lesion
III _L		Tubular or round pit that is larger than the normal pit (type I)		Irregular pattern → mucosal-submucosal deep invasion
IV		Dendritic or gyrus-like pit		Nonstructure pattern → Submucosal deep invasion
V _I		Irregular arrangement and sizes of III _L , III _s , IV type pit pattern		
V _N		Loss or decrease of pits with an amorphous structure		

รูปที่ 13. การจัดกลุ่มตึงเนื้อลำไส้ใหญ่โดย Kudo's classification⁽⁵⁹⁾

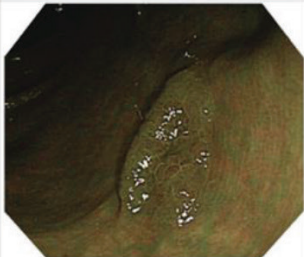
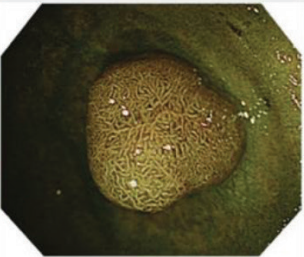
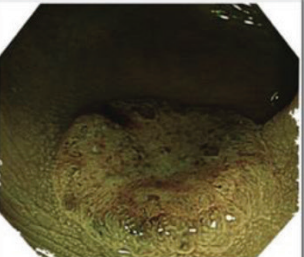
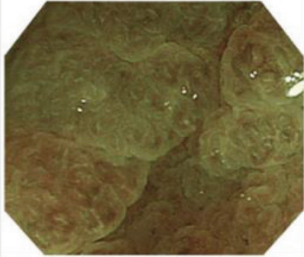
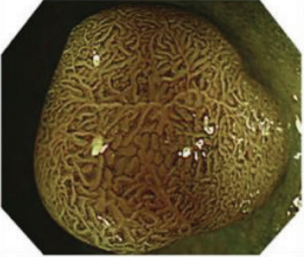
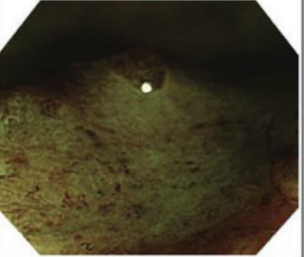
2. การใช้เทคโนโลยีการปรับปรุงภาพของกล้อง (image-enhanced endoscopy)

ผู้นิพนธ์จะขอกล่าวถึง NBI ซึ่งเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุด ในการใช้ NBI เพื่อแยกชนิดตึงเนื้อนั้น เริ่มจากปี ค.ศ. 2009 โดยกลุ่ม the colon tumor NBI interest group (CTNIG) ได้เสนอ NBI international colorectal endoscopic (NICE) classification⁽⁶⁰⁾ (รูปที่ 14⁽⁶⁰⁾) โดยใช้ สี เส้นเลือด และลักษณะผิว เพื่อแยกตึงเนื้อเป็น 3 ชนิด คือ hyperplastic polyp, adenomatous polyp และ submucosal invasive cancer

อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยด้วย NICE classification มีปัญหาในชนิดที่ 2 ซึ่งชนิดตึงเนื้อที่เป็นไปได้ค่อนข้างกว้าง ตั้งแต่ low-grade adenoma จนถึง submucosal invasive cancer ทางกลุ่มแพทย์ส่องกล้องประเทศญี่ปุ่นจึงเสนอ Japan NBI expert team (JNET) classification⁽⁶¹⁾ โดยการใช้การส่องกล้อง NBI ด้วยกำลังขยาย (magnifying NBI) (รูปที่ 15⁽⁶¹⁾) ซึ่งแยกชนิดที่ 2 ใน NICE

classification ออกเป็นชนิด 2A (low-grade adenoma) และชนิด 2B (high-grade adenoma และ submucosal cancer)

ความแม่นยำของ JNET classification ในการแยก neoplastic และ non neoplastic lesion มีความไว ความจำเพาะ positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 75 ร้อยละ 96 ร้อยละ 74 ร้อยละ 96 และร้อยละ 93 ตามลำดับ และสามารถแยก early cancer (Tis และ submucosal invasion <1,000 micron) จาก submucosal invasive cancer ได้เช่นกันโดยมีความไว ความจำเพาะ positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 44 ร้อยละ 96 ร้อยละ 47 ร้อยละ 96 และร้อยละ 93 ตามลำดับ⁽⁶²⁾

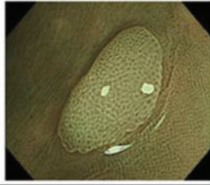
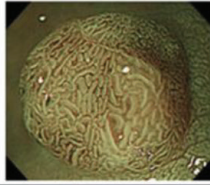
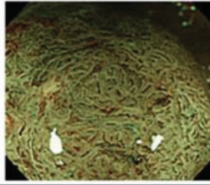
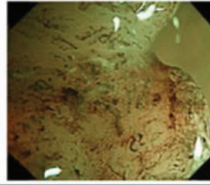
	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface Pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structure surrounded by brown vessels**	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma***	Deep submucosal invasive cancer
Examples			
			

* Can be applied using colonoscopes with or without optical (zoom) magnification

** These structures (regular or irregular) may represent the pits and the epithelium of the crypt opening.

*** Type 2 consists of Vienna classification types 3, 4 and superficial 5 (all adenomas with either low or high grade dysplasia, or with superficial submucosal carcinoma). The presence of high grade dysplasia or superficial submucosal carcinoma may be suggested by an irregular vessel or surface pattern, and is often associated with atypical morphology (e.g., depressed area).

รูปที่ 14. การแบ่งชนิดของติ่งเนื้อด้วย NBI international colorectal endoscopic (NICE) classification⁽⁶⁰⁾

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	• Invisible*1	• Regular caliber • Regular distribution (meshed/spiral pattern) **	• Variable caliber • Irregular distribution	• Loose vessel areas • Interruption of thick vessels
Surface pattern	• Regular dark or white spots • Similar to surrounding normal mucosa	• Regular (tubular/branched/papillary)	• Irregular or obscure	• Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low grade intramucosal neoplasia	High grade intramucosal neoplasia/ Shallow submucosal invasive cancer **3	Deep submucosal invasive cancer
Endoscopic image				
<p>*1. If visible, the caliber in the lesion is similar to surrounding normal mucosa. *2. Micro-vessels are often distributed in a punctate pattern and well-ordered reticular or spiral vessels may not be observed in depressed lesions. *3. Deep submucosal invasive cancer may be included.</p>				

รูปที่ 15. การแบ่งชนิดของติ่งเนื้อด้วย Japan NBI expert team (JNET) classification⁽⁶¹⁾

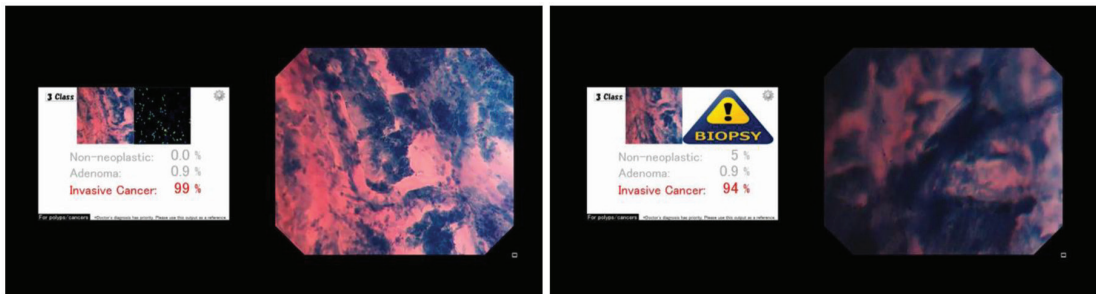
อย่างไรก็ดีหลังจากตัดติ่งเนื้อที่เป็น JNET 2B สงสัยมะเร็งระยะเริ่มต้นแล้ว ต้องติดตามดูผลชิ้นเนื้อว่ามีลักษณะของ unfavorable pathology หรือไม่ ประกอบด้วย poorly differentiated carcinoma, submucosal invasion $\geq 1,000$ micron, lymphatic invasion, vascular invasion และ grade 2/3 tumor budding ถ้ามีลักษณะต่อไปนี ควรนำผู้ป่วยไปทำการผ่าตัดลำไส้ (radical surgery) เพราะมีโอกาสพบการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง⁽⁶³⁾

มีข้อควรระวังสำหรับติ่งเนื้อที่เป็น JNET 1 คือติ่งเนื้อกลุ่มนี้ไม่ใช่ hyperplastic polyp ที่เป็น benign ทั้งหมด แต่ยังมีกลุ่มที่เป็น sessile serrated polyp (SSP) ที่สามารถกลายเป็นมะเร็งได้เร็ว ซึ่งพบเป็นสาเหตุของ interval cancer ได้บ่อย โดย SSP มักพบในลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา^(64, 65) SSP มีลักษณะที่สำคัญคือ mucous cap, type II-O (open) pit⁽⁶⁶⁾ dilated branch vessel⁽⁶⁷⁾ และ cloud-like surface⁽⁶⁸⁾ (รูปที่ 5) ดังนั้นเมื่อเจอติ่งเนื้อที่เป็น JNET 1 และมีลักษณะของ SSP ต้องทำการตัดออก

การให้การวินิจฉัยติ่งเนื้อด้วยปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence for diagnosis of colonic neoplasia)

ในอนาคตการวินิจฉัยติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่น่าจะได้รับการช่วยเหลือโดย AI เป็นมาตรฐาน ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันนั้นมีความหลากหลายขึ้นกับ AI ที่ใช้ Kudo และคณะ ได้คิดค้น EndoBRAIN

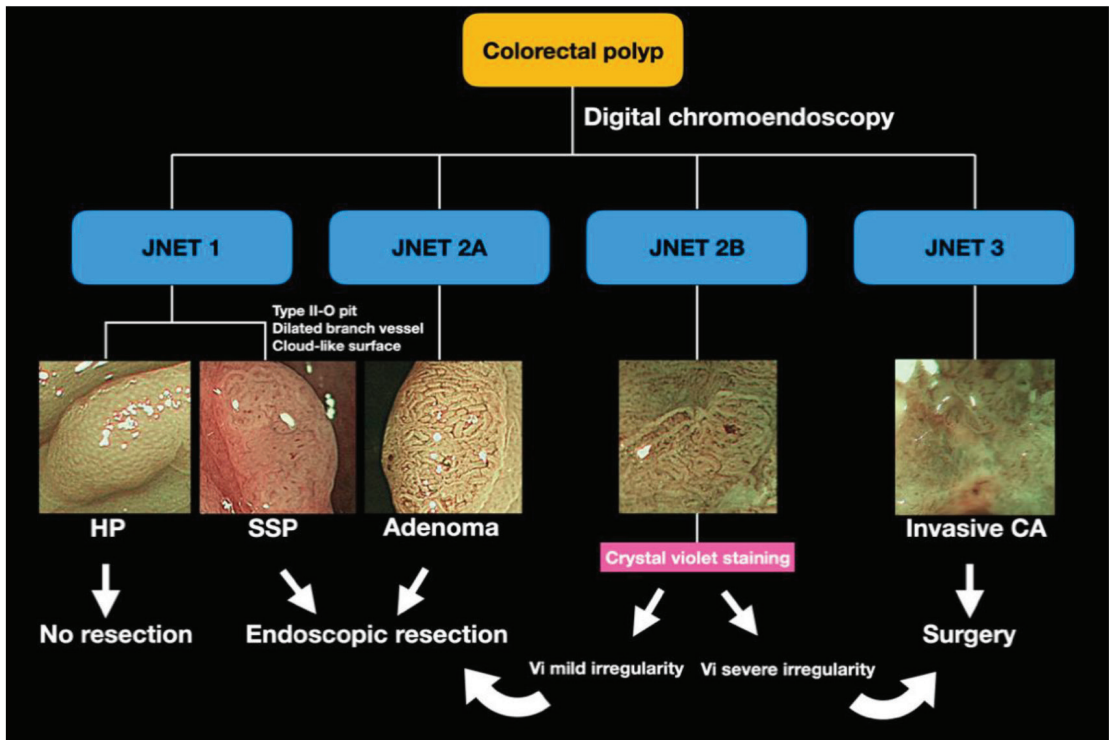
system เพื่อช่วยการวินิจฉัยติ่งเนื้อโดยใช้ endocytoscopy ซึ่งมีกำลังขยาย 520 เท่า มากกว่าระบบ image-enhanced endoscopy ทั่วไปมาก พบว่าการใช้ EndoBRAIN ร่วมกับ NBI ทำให้สามารถแยกติ่งเนื้อ neoplastic และ non-neoplastic ได้แม่นยำ โดยมีความไว ความจำเพาะ positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 96.9 ร้อยละ 94.3 ร้อยละ 96.9 ร้อยละ 94.3 และร้อยละ 96 ตามลำดับ⁽⁶⁹⁾ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาระบบนี้ต่อเป็น EndoBRAIN-plus ซึ่งทำให้สามารถแยกติ่งเนื้อออกเป็น non neoplastic, adenoma และ invasive cancer ได้อย่างแม่นยำ มี accuracy ร้อยละ 91.9⁽⁷⁰⁾ (รูปที่ 16⁽⁷⁰⁾)



รูปที่ 16. ระบบ EndoBRAIN-plus ซึ่งเป็น artificial intelligence ที่สามารถแยกชนิดติ่งเนื้อได้⁽⁷⁰⁾

แนวทางการรักษาหลังจากได้การวินิจฉัยจากการส่องกล้อง (management algorithm)

แนวทางให้การวินิจฉัยและรักษาของติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ที่ห้องส่องกล้อง surgical endoscopy colorectal division โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นไปดังรูปที่ 17 ได้แก่ ถ้าเป็น JNET 1 โดยที่ไม่มีลักษณะของ sessile serrated polyp (SSP) ได้แก่ type II-O (open) pit, dilated branch vessel และ cloud-like surface จะถือว่าเป็น benign ไม่ต้องตัดออก ถ้าสงสัยเป็น SSP หรือ JNET 2A เป็น low-grade adenoma ให้ตัดติ่งเนื้อผ่านกล้อง ถ้าเป็น JNET 2B ให้ทำการข้อมเพิ่มเติมด้วย crystal violet เพราะจะเห็นลักษณะพื้นผิวได้ชัดมากขึ้นสามารถแยกได้ว่าเป็น pit Vi ชนิด mild irregularity ซึ่งให้ตัดติ่งเนื้อผ่านกล้องได้เลย หรือ pit Vi ชนิด severe irregularity ซึ่งควรไปผ่าตัดเพราะมีโอกาสสูงที่จะเป็น submucosal invasive cancer เช่นเดียวกับกับ JNET 3



รูปที่ 17. แนวทางการรักษาหลังจากได้การวินิจฉัยจากการส่องกล้อง

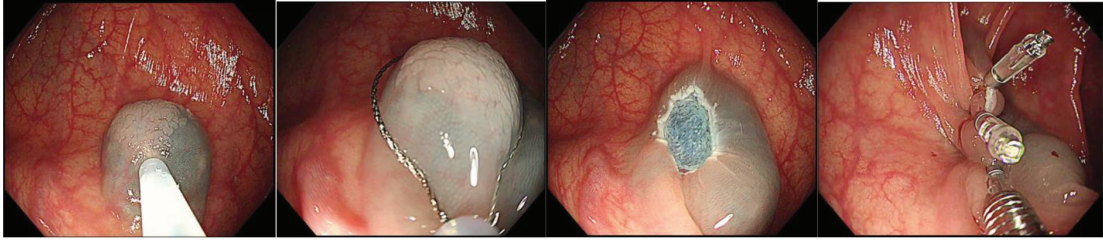
แนวทางการเลือกวิธีให้การรักษผ่านกล้อง (endoscopic treatment of colonic neoplasia)

การให้การรักษผ่านกล้องมีหลายวิธี วิธีที่ใช้จะพิจารณาจากขนาด รูปร่างและชนิดของติ่งเนื้อ หลักการที่สำคัญคือ ตัดติ่งเนื้อออกเป็นชิ้นเดียวโดยได้ขอบเขต ที่เรียกว่า **en bloc resection** ซึ่งทำให้พยาธิแพทย์อ่านผลพยาธิวิทยาได้อย่างแม่นยำโดยเฉพาะติ่งเนื้อที่เป็นมะเร็งระยะเริ่มต้น ซึ่งต้องการทราบความลึกของการลุกลามอย่างละเอียด นอกจากนี้การตัดได้ en bloc resection มีอัตราการเกิดซ้ำของติ่งเนื้อบริเวณแผลน้อยมาก⁽⁷¹⁾

1. Endoscopic mucosal resection (EMR)

การทำ EMR จะเริ่มจากการใช้สารน้ำ เช่น น้ำเกลือ normal saline ผสม indigo carmine ฉีดเข้าไปในชั้น submucosa เพื่อยกติ่งเนื้อขึ้นมาจากชั้น muscularis propria ใช้ snare คล้องและตัดด้วยไฟฟ้า แล้วจึงใช้ endoscopic clip ปิดแผล (รูปที่ 18)

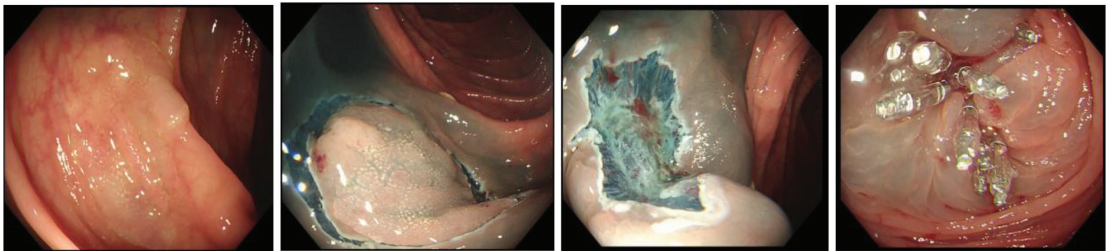
ข้อบ่งชี้ของการทำ EMR คือ neoplastic polyp, carcinoma in situ และ cancer with superficial submucosal invasion (depth of invasion <1,000 micron) ที่สามารถทำ en bloc resection ด้วย EMR ซึ่ง snare ที่ใหญ่ที่สุดจะมีขนาด 25-30 มม. แล้วแต่ผู้ผลิต ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่าติ่งเนื้อที่ตัดด้วย EMR ไม่ควรมีขนาดเกิน 20-30 มม.⁽⁷²⁾



รูปที่ 18. การตัดติ่งเนื้อด้วยวิธี endoscopic mucosal resection (EMR)

2. Precutting endoscopic mucosal resection (precutting EMR)

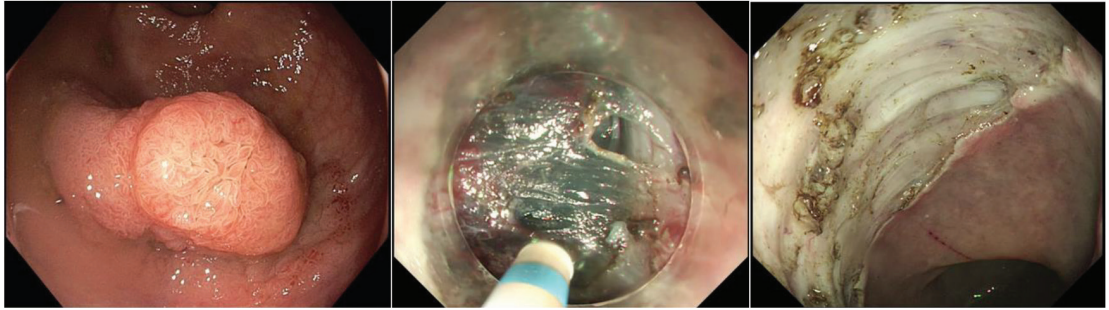
การทำ precutting EMR จะมีขั้นตอนเพิ่มขึ้นคือการทำ circumferential mucosal incision โดย endoscopic knife เช่น Dual Knife® (Olympus, Tokyo, Japan) แล้วค่อยใช้ snare คล้องตัด (รูปที่ 19) ซึ่งข้อบ่งชี้ในการทำเหมือนกับ EMR แต่ติ่งเนื้อนั้นตัด en bloc resection ได้ยากด้วยวิธี EMR ปกติ เช่น ติ่งเนื้อที่แบนราบหรือใหญ่ โดยการทำ precutting EMR จะช่วยตัดติ่งเนื้อแบบนี้ได้⁽⁷²⁾



รูปที่ 19. การตัดติ่งเนื้อด้วยวิธี precutting endoscopic mucosal resection (precutting EMR)

3. Endoscopic submucosal dissection (ESD)

ESD ถือเป็นหัตถการที่ทำยาก ผู้ทำต้องมีความชำนาญในการควบคุมกล้องสูง โดยการทำจะเริ่มจากฉีดสารน้ำเข้าชั้น submucosa โดยนิยมใช้สารน้ำที่ถูกดูดซึมช้า อยู่ได้นาน เช่น hyaluronic acid แล้วจึงทำ mucosa incision ด้วย endoscopic knife และเลาะไปในชั้น submucosa ต่อโดยอาศัย cap ที่ต่อหน้ากล้องเป็นตัวถ่างให้เห็นชั้น submucosa ชัดขึ้น (รูปที่ 20) การทำ ESD นั้นไม่มีข้อจำกัดในเรื่องขนาดก้อน แต่สำคัญว่าต้องประเมินติ่งเนื้อให้ดีกว่าก่อนทำว่าไม่มีลักษณะของ submucosal invasive cancer ที่ควรให้ผู้ป่วยไป radical surgery มากกว่า



รูปที่ 20. การตัดติ่งเนื้อด้วยวิธี endoscopic submucosal dissection (ESD)

ปี ค.ศ. 2020 Japan gastroenterological endoscopy society (JGES) ได้ออกแนวทางการเลือกผู้ป่วยมาทำ ESD⁽⁷²⁾ ดังตารางที่ 2⁽⁷²⁾

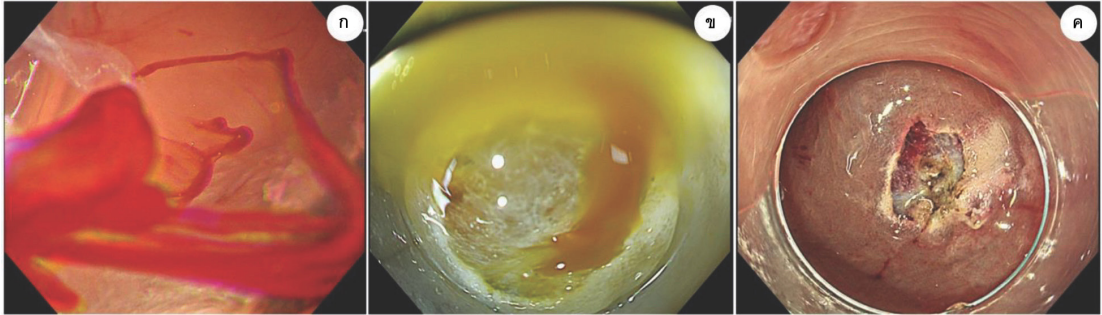
ตารางที่ 2. ข้อบ่งชี้ของการทำ endoscopic submucosal dissection⁽⁷²⁾

ลักษณะของติ่งเนื้อที่ควรทำ endoscopic submucosal dissection
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesions for which en bloc resection with snare EMR is difficult to apply LST-NG, particularly LST-NG (pseudo depressed) Lesions showing a Vi-type pit pattern Carcinoma with shallow submucosal invasion Large depressed-type tumors Large protruded-type lesions suspected to be carcinoma 2. Mucosal tumors with submucosal fibrosis 3. Sporadic tumors in conditions of chronic inflammation such as ulcerative colitis 4. Local residual or recurrent early carcinomas after endoscopic resection
<p>EMR: endoscopic mucosal resection, LST-G: laterally spreading tumor granular type, LST-NG: laterally spreading tumor nongranular type</p>

ความก้าวหน้าการหาหยุดเลือดออกที่อาจเกิดหลังจากตัดติ่งเนื้อด้วย red dichromatic imaging (RDI)

ตัวประมวลผลวิดีโอใหม่ของบริษัท Olympus คือ EVIS X1 มีการระบบการปรับแสง red dichromatic imaging หรือ RDI เพื่อให้สามารถเห็นจุดต้นกำเนิดเลือดออกและเส้นเลือดที่อยู่ลึกได้ชัดขึ้นเป็นสีเหลือง (รูปที่ 21) ทำให้ผู้ทำการส่องกล้องผ่อนคลายมากขึ้นเมื่อมีเลือดออกขณะทำการตัดการไม่ว่าจะเป็น EMR หรือ ESD มี case report ว่า RDI ช่วยให้การทำ ESD มี

ประสิทธิภาพเลือดออกน้อยลง⁽⁷³⁾ ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่เพื่อหาบทบาทของ RDI ในการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการตัดติ่งเนื้อ โดยผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า RDI จะเป็นมาตรฐานในอนาคต ช่วยให้การหยุดเลือดออกจากการทำหัตถการมีประสิทธิภาพมากขึ้น



รูปที่ 21. ก. เลือดออกหลังตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (immediate bleeding)

ข. การใช้ red dichromatic imaging (RDI) สังเกตว่าเห็นจุดกำเนิดเลือดออกชัดเจน

ค. ผลหลังจากหยุดเลือดออกด้วย coag grasper

สรุป

แม้ว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่นั้นเป็นมาตรฐานสูงสุด (gold standard) ในการตรวจลำไส้ใหญ่ แต่จากข้อมูลที่มีพบว่าการส่องกล้องไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด การส่องกล้องยังมีข้อบกพร่องในเรื่องการค้นหา (detection) และการตัด (resection) ตีงเนื้ออยู่ อย่างไรก็ตามจะเห็นว่ามีควมพยายามในการหาวิธีส่องกล้องต่าง ๆ รวมถึงอุปกรณ์ใหม่ ๆ ที่ผู้นิพนธ์ได้กล่าวมา เพื่อช่วยให้คุณภาพการส่องกล้องนั้นดีที่สุดในที่สุดและเกิดประโยชน์ต่อตัวคนใช้นั้นเอง

เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020;70:145-64.
2. Lohsirawat V, Chaisomboon N, Pattana-Arun J. Current Colorectal Cancer in Thailand. Ann Coloproctol 2020;36:78-82.
3. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med 2012;366:2345-57.

4. Adler J, Robertson DJ. Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy: Exploring Explanations and Solutions. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1657-64; quiz 65.
5. Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut* 2015;64:1257-67.
6. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011;140:65-72.
7. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, Bakker CM, Keulen ET, de Ridder RJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014;63:957-63.
8. Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sorensen HT. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1332-40.
9. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 2012;61:1576-82.
10. Ferrandez A, Navarro M, Diez M, Sopena F, Roncales P, Polo-Tomas M, et al. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy* 2010;42:1071-6.
11. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393-405.
12. Leaper M, Johnston MJ, Barclay M, Dobbs BR, Frizelle FA. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004;36:499-503.
13. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-8.
14. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
15. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008;40:284-90.

16. Xiang L, Zhan Q, Zhao XH, Wang YD, An SL, Xu YZ, et al. Risk factors associated with missed colorectal flat adenoma: a multicenter retrospective tandem colonoscopy study. *World J Gastroenterol* 2014;20:10927-37.
17. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
18. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, Knudsen AB, van Ballegooijen M, Savarino JE, et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making* 2011;31:530-9.
19. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013;144:74-80 e1.
20. Zlatanovic J, Wayne JD, Kim PS, Baiocco PJ, Gleim GW. Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy. *Gastrointest Endosc* 1999;49:731-5.
21. Farrar WD, Sawhney MS, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1259-64.
22. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2015;110:72-90.
23. Rex DK. Split dosing for bowel preparation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8:535-7.
24. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM, Schowengerdt SW, Yust JB, Choudhary A, et al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1240-5.
25. Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Same-day bowel cleansing regimen is superior to a split-dose regimen over 2 days for afternoon colonoscopy: results from a large prospective series. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:57-61.
26. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1795-803.
27. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370:1298-306.
28. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions-Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2020;91:486-519.

29. Rex DK. Polyp detection at colonoscopy: Endoscopist and technical factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:425-33.
30. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-308.
31. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006;355:2533-41.
32. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, Kamineni A, Buist DS, Ash AS, et al. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2013;158:312-20.
33. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-105.
34. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2011;154:22-30.
35. Kushnir VM, Oh YS, Hollander T, Chen CH, Sayuk GS, Davidson N, et al. Corrigendum: Impact of Retroflexion Vs. Second Forward View Examination of the Right Colon on Adenoma Detection: A Comparison Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:942.
36. East JE, Bassett P, Arebi N, Thomas-Gibson S, Guenther T, Saunders BP. Dynamic patient position changes during colonoscope withdrawal increase adenoma detection: a randomized, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2011;73:456-63.
37. Ou G, Kim E, Lakzadeh P, Tong J, Enns R, Ramji A, et al. A randomized controlled trial assessing the effect of prescribed patient position changes during colonoscope withdrawal on adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2014;80:277-83.
38. Ng SC, Tsoi KK, Hirai HW, Lee YT, Wu JC, Sung JJ, et al. The efficacy of cap-assisted colonoscopy in polyp detection and cecal intubation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1165-73.
39. Ko BM. History and Development of Accessories for Endoscopic Submucosal Dissection. *Clin Endosc* 2017;50:219-23.
40. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Tziatzios G, Papanikolaou IS, Fuccio L, Hassan C. Effect of Endocuff use on colonoscopy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019;25:1158-70.

41. Floer M, Biecker E, Fitzlaff R, Roming H, Ameis D, Heinecke A, et al. Higher adenoma detection rates with endocuff-assisted colonoscopy - a randomized controlled multicenter trial. *PLoS One* 2014;9:e114267.
42. Gralnek IM, Siersema PD, Halpern Z, Segol O, Melhem A, Suissa A, et al. Standard forward-viewing colonoscopy versus full-spectrum endoscopy: an international, multicentre, randomised, tandem colonoscopy trial. *Lancet Oncol* 2014;15:353-60.
43. Pamudurthy V, Lodhia N, Konda VJA. Advances in endoscopy for colorectal polyp detection and classification. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33:28-35.
44. Leufkens AM, DeMarco DC, Rastogi A, Akerman PA, Azzouzi K, Rothstein RI, et al. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: the TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2011;73:480-9.
45. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonoscopic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut* 2011;60:485-90.
46. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, Kessler WR, Imperiale TF, Li X, et al. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1301-7.
47. Chung SJ, Kim D, Song JH, Kang HY, Chung GE, Choi J, et al. Comparison of detection and miss rates of narrow band imaging, flexible spectral imaging chromoendoscopy and white light at screening colonoscopy: a randomised controlled back-to-back study. *Gut* 2014;63:785-91.
48. Senore C, Reggio D, Musso A, Bruno M, De Angelis C, Giordanino C, et al. Narrow band imaging vs. high definition colonoscopy for detection of colorectal adenomas in patients with positive faecal occult blood test: a randomised trial. *Dig Liver Dis* 2014;46:803-7.
49. Leung WK, Lo OS, Liu KS, Tong T, But DY, Lam FY, et al. Detection of colorectal adenoma by narrow band imaging (HQ190) vs. high-definition white light colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:855-63.
50. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Mori K. Simultaneous detection and characterization of diminutive polyps with the use of artificial intelligence during colonoscopy. *VideoGIE* 2019;4:7-10.
51. Barua I, Vinsard DG, Jodal HC, Loberg M, Kalager M, Holme O, et al. Artificial intelligence for polyp detection during colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2021;53:277-84.

52. Repici A, Hassan C. Artificial intelligence for colonoscopy: the new Silk Road. *Endoscopy* 2021;53:285-7.
53. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-5.
54. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, Kanda A, et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:48-53.
55. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001;33:306-10.
56. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, Kozarek RA, Carr-Locke DL, Li TC, et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:687-94.
57. Togashi K, Konishi F, Ishizuka T, Sato T, Senba S, Kanazawa K. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1602-8.
58. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2700-6.
59. Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, Soetikno R. High-magnification colonoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2006;64:604-13.
60. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc* 2011;23 Suppl 1:131-9.
61. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 2016;28:526-33.
62. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J* 2019;7:914-23.
63. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between

- lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004;39:534-43.
64. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
 65. Kinoshita S, Nishizawa T, Uraoka T. Progression to invasive cancer from sessile serrated adenoma/polyp. *Dig Endosc* 2018;30:266.
 66. Aoki H, Yamamoto E, Yamano HO, Sugai T, Kimura T, Tanaka Y, et al. Subtypes of the Type II Pit Pattern Reflect Distinct Molecular Subclasses in the Serrated Neoplastic Pathway. *Dig Dis Sci* 2018;63:1920-8.
 67. Yamada M, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Kuchiba A, Taniguchi H, et al. Investigating endoscopic features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. *Gastrointest Endosc* 2015;82:108-17.
 68. JE IJ, Bastiaansen BA, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016;65:963-70.
 69. Kudo SE, Misawa M, Mori Y, Hotta K, Ohtsuka K, Ikematsu H, et al. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1874-81 e2.
 70. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Hotta K, Kazuo O, Saito S, et al. Artificial intelligence-assisted colonic endocytoscopy for cancer recognition: a multicenter study. *Endosc Int Open* 2021;9:E1004-E11.
 71. Anderloni A, Jovani M, Hassan C, Repici A. Advances, problems, and complications of polypectomy. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:285-96.
 72. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020;32:219-39.
 73. Kita A, Tanaka H, Ramberan H, Kuribayashi S, Uraoka T. Endoscopic submucosal dissection of early-stage rectal cancer using full-time red dichromatic imaging to minimize and avoid significant bleeding. *VideoGIE* 2021;6:193-4.