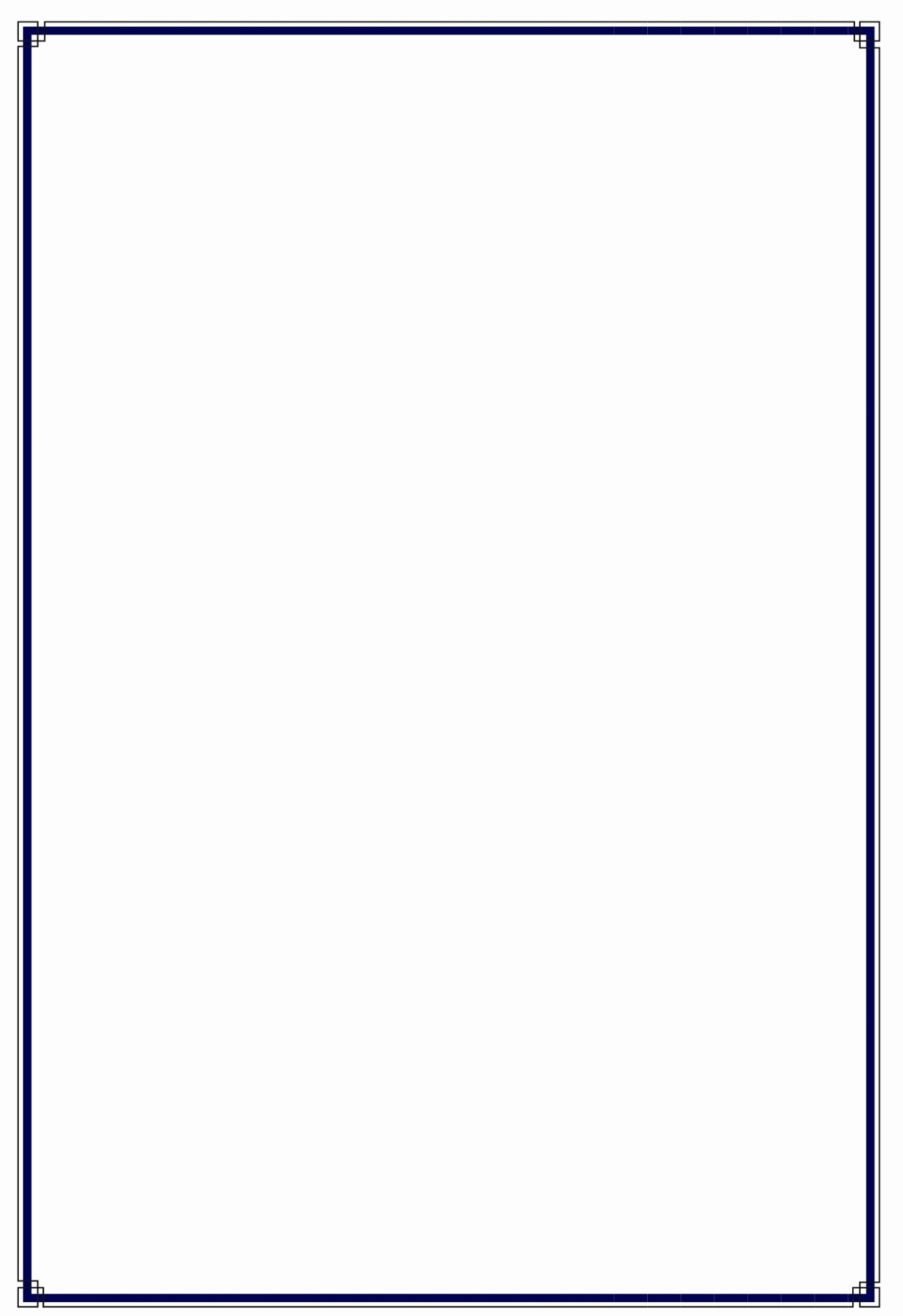
BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

**========**

**PHẠM MẠNH CƯỜNG**

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI HÀM LƯỢNG MALONDIALDEHYDE Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2019**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

**========**

**PHẠM MẠNH CƯỜNG**

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI HÀM LƯỢNG MALONDIALDEHYDE Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRÀNG TRƯỚC VÀ SAU PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN**

**Chuyên ngành : Ngoại tiêu hóa**

**Mã số : 9 72 01 04**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS. TS. Nguyễn Văn Xuyên

2. PGS. TS. Trịnh Hồng Thái

**HÀ NỘI - 2019**

**LỜI CẢM ƠN**

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi dưới sự hướng dẫn khoa học của tập thể cán bộ hướng dẫn.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

**Phạm Mạnh Cường**

**MỤC LỤC**

|  |  |
| --- | --- |
| TRANG PHỤ BÌA |  |
| LỜI CẢM ƠN |  |
| LỜI CAM ĐOAN |  |
| DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT |  |
| DANH MỤC CÁC BẢNG |  |
| DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ |  |
| DANH MỤC CÁC HÌNH |  |
| [ĐẶT VẤN ĐỀ](#ĐVĐ) | 1 |
| [CHƯƠNG 1:](#I) TỔNG QUAN TÀI LIỆU | 3 |
| [1.1.](#I) Ung thư đại tràng và phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng | 3 |
| [1.1.1](#I). Dịch tễ học ung thư đại tràng | 3 |
| [1.1.2](#I). Phân loại giai đoạn bệnh của ung thư đại tràng | 3 |
| [1.1.3](#I13). Điều trị phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng | 6 |
| [1.2.](#I2) Stress oxy hóa và vai trò stress oxy hóa trong ung thư đại tràng | 15 |
| [1.2.1](#I2). Khái niệm về Gốc tự do và Stress oxy hóa | 15 |
| [1.2.2](#I22). Cơ chế phát sinh các gốc tự do - ROS trong cơ thể | 17 |
| [1.2.3](#I23). Hệ thống chống oxy hóa của cơ thể | 19 |
| [1.2.4](#I24). Nguyên nhân và Cơ chế bệnh sinh ung thư đại tràng | 20 |
| [1.2.5](#I25). Vai trò stress oxy hóa trong ung thư đại tràng | 22 |
| [1.3.](#I3) Vai trò Stress oxy hóa trong tái phát ung thư đại tràng sau mổ | 24 |
| [1.4](#I4). Chỉ thị sinh học đánh giá tình trạng stress oxy hóa trong phẫu thuật | 30 |
| 1.4.1. Chỉ thị sinh học đánh giá tình trạng stress oxy hóa | 30 |
| 1.4.2. Chỉ thị sinh học đánh giá tình trạng stress oxy hóa trong phẫu thuật | 33 |
| 1.4.3. Chỉ thị sinh học MDA và phương pháp xác định MDA | 34 |
| [1.5](#I5). Các nghiên cứu về Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng trên thế giới và trong nước | 37 |
| [1.5.1.](#I5) Các nghiên cứu đánh giá Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng | 37 |
| [1.5.2.](#I52) Các nghiên cứu đánh giá Malondialdehyde sau phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng | 38 |
| [1.5.3](#I53). Các nghiên cứu trong nước | 40 |
| [CHƯƠNG 2](#II): ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 41 |
| [2.1](#II). Đối tượng nghiên cứu | 41 |
| [2.1.1](#II). Tiêu chuẩn lựa chọn | 41 |
| [2.1.2](#II). Tiêu chuẩn loại trừ | 41 |
| [2.1.3](#II2). Địa điểm tiến hành nghiên cứu | 42 |
| [2.2.](#II2) Phương pháp nghiên cứu | 42 |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu | 42 |
| 2.2.2. Cỡ mẫu | 42 |
| 2.2.3. Phương pháp phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng | 43 |
| 2.2.4. Phương pháp xác định hàm lượng MDA | 46 |
| 2.2.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu | 53 |
| [2.2.6](#II24). Phương pháp xử lý số liệu | 58 |
| [2.3](#II24). Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu. | 59 |
| [CHƯƠNG 3](#III): KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 61 |
| [3.1](#III). Các đặc điểm của nhóm nghiên cứu và kết quả sớm sau phẫu thuật | 61 |
| [3.1.1](#III). Tuổi, giới và chỉ số khối cơ thể | 61 |
| [3.1.2](#III12). Các xét nghiệm máu trước mổ | 62 |
| [3.1.3](#III13). Giải phẫu bệnh sau mổ | 63 |
| [3.1.4](#III14). Phẫu thuật triệt căn | 67 |
| [3.1.5.](#III15) Kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn | 69 |
| [3.2.](#III2) Kết quả hàm lượng MDA ở bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn | 70 |
| [3.2.1.](#III2) Hàm lượng MDA ở mô ung thư, mô lành đại tràng và hồng cầu máu ngoại vi | 70 |
| [3.2.2](#III22). Phân tích hàm lượng MDA mô bệnh theo một số yếu tố lâm sàng và bệnh học | 72 |
| [3.2.3.](#III23) Phân tíchhàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi trước mổtheo một số yếu tố lâm sàng và bệnh học | 76 |
| [3.3.](#III3) Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu ở bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật triệt căn | 79 |
| [3.3.1.](#III31) Hàm lượng MDA hồng cầu theo các thời điểm trước và sau mổ | 80 |
| [3.3.2.](#III32) Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ theo đặc điểm phẫu thuật | 81 |
| [3.3.3](#III33). Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ liên quan đến kết quả sớm sau phẫu thuật | 87 |
| [CHƯƠNG 4:](#IV) BÀN LUẬN | 93 |
| [4.1.](#IV) Đặc điểm nhóm nghiên cứu và kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn | 93 |
| [4.1.1.](#IV) Tuổi, giới và chỉ số khối cơ thể | 93 |
| [4.1.2.](#IV12) Các chỉ số xét nghiệm máu | 94 |
| [4.1.3.](#IV13) Giải phẫu bệnh sau mổ | 96 |
| [4.1.4.](#IV14) Phẫu thuật triệt căn | 99 |
| [4.1.5](#IV15). Kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn | 101 |
| [4.2.](#IV2) Đặc điểm hàm lượng MDA trước mổ ở bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn | 102 |
| [4.2.1.](#IV2) So sánh giá trị MDA tại mô bệnh, mô lành và hồng cầu máu ngoại vi | 102 |
| [4.2.2.](#IV22) Các yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng MDA ở mô bệnh và MDA ở hồng cầu máu ngoại vi | 105 |
| [4.3.](#IV3) Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu ở bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật triệt căn | 112 |
| [4.3.1.](#IV3) Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu trước và sau phẫu thuật | 112 |
| [4.3.2.](#IV32) Liên quan của đặc điểm phẫu thuật đến sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ | 114 |
| [4.3.3.](#IV33) Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ liên quan đến kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn | 118 |
| [KẾT LUẬN](#KL) | 123 |
| KIẾN NGHỊ | 125 |
| DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA LUẬN ÁN |  |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO |  |
| PHỤ LỤC |  |
| Phụ lục 1: Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu |  |
| Phụ lục 2: Bệnh án nghiên cứu |  |
| Phụ lục 3: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu |  |
| Phụ lục 4: Kết quả xét nghiệm MDA ở mô khối u, mô lành đại tràng và hồng cầu máu ngoại vi nhóm nghiên cứu |  |

**DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TT** | **Phần viết tắt** | **Phần viết đầy đủ** |
| 1 | 4-HNE | 4 - hydroxinonenal |
| 2 | 8-OHdG | 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine |
| 3 | APC | Adenomatous Polyposis Coli |
| 4 | AJCC | American Joint Committee on Cancer (Ủy ban về ung thư Mỹ) |
| 5 | ASCO | American Society of Clinical Oncology (Hội Ung thư lâm sàng Mỹ) |
| 6 | BMI | Body mass index (Chỉ số khối cơ thể) |
| 7 | BN | Bệnh nhân |
| 8 | CEA | Cacino Embryonic Antigen (kháng nguyên ung thư bào thai) |
| 9 | CME & CVL | Complete Mesocolic Excision with Central Vascular Ligation (cắt hoàn chỉnh mạc treo đại tràng với thắt mạch máu trung tâm) |
| 10 | CIMP | CpG island methylator phenotype |
| 11 | CIN | Chromosomal Instability (Mất ổn định về nhiễm sắc thể) |
| 12 | Cox | Cyclooxygenase |
| 13 | CS | Cộng sự |
| 14 | DNA | Deoxyribonucleic Acid |
| 15 | d-ROM | derivatives reactive oxygen metabolites |
| 16 | ĐT | Đại tràng |
| 17 | ECM | Extracellular matrix (mạng lưới ngoại bào) |
| 18 | ESMO | European Society for Medical Oncology (Hiệp hội ung thư Châu Âu) |
| 19 | ESR | Electron spin resonance (quang phổ cộng hưởng điện tử spin) |
| 20 | FAP | Familial Adenomatous Polyposis (đa polyp tuyến gia đình) |
| 21 | HPLC | High performance liquid chromatography (sắc kí lỏng hiệu năng cao) |
| 22 | MDA | Malondialdehyde |
| 23 | MSI | Microsatellite instability (không ổn định vi chuỗi DNA) |
| 24 | Nox | NADPH oxidase (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase) |
| 25 | OSI | Oxidative stress index (chỉ số stress oxy hóa) |
| 26 | RNA | Ribonucleic acid |
| 27 | ROS | Reactive oxigen species (Các dạng oxy phản ứng) |
| 28 | TBA | Thiobarbituric acid |
| 29 | TBARS | Thiobarbituric acid reactive substances (chất TBA phản ứng) |
| 30 | TNM | Tumor-Node-Metastasis (Khối u - Hạch di căn - Di căn xa) |
| 31 | TOS | Total oxidant status (tổng số chất oxy hóa) |
| 32 | TGNVSM | Thời gian nằm viện sau mổ |
| 33 | TGPT | Thời gian phẫu thuật |
| 34 | TGTT | Thời gian trung tiện |
| 35 | UTĐT | Ung thư đại tràng |
| 36 | VEGF | Vascular endothelial growth factor (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu) |
| 37 | WHO | World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới) |
| 38 | XO | Xanhthine oxidase |

**DANH MỤC CÁC BẢNG**

| **Bảng** | **Tên bảng** | **Trang** |
| --- | --- | --- |
| **1.1.** | Phân loại độ xâm lấn **T** theo AJCC 7th và 8th | 4 |
| **1.2.** | Phân loại di căn hạch **N** theo AJCC 7th và 8th | 4 |
| **1.3.** | Phân loại di căn xa **M** theo AJCC 7th và 8th | 4 |
| **1.4.** | So sánh giai đoạn bệnh theo AJCC 7th,AJCC 8th và Dukes | 5 |
| **1.5.** | Một số dạng ROS trong cơ thể | 16 |
| **1.6.** | Một số phương pháp định lượng MDA | 36 |
| **2.1.** | Danh mục hóa chất sử dụng | 52 |
| **2.2.** | Danh mục thiết bị sử dụng | 52 |
| **3.1.** | Tuổi, giới và chỉ số khối cơ thể nhóm nghiên cứu | 61 |
| **3.2.** | Các chỉ tiêu xét nghiệm máu của nhóm nghiên cứu | 62 |
| **3.3.** | Giải phẫu bệnh đại thể của nhóm nghiên cứu | 63 |
| **3.4.** | Giải phẫu bệnh vi thể của nhóm nghiên cứu | 64 |
| **3.5.** | Số lượng hạch thu được theo một số yếu tố | 65 |
| **3.6.** | Liên quan tỉ số bạch cầu với vị trí u và u xâm lấn xung quanh | 66 |
| **3.7.** | Đặc điểm phẫu thuật triệt căn được thực hiện | 67 |
| **3.8.** | Độ dài đoạn đại tràng cắt bỏ theo kiểu cắt đại tràng | 68 |
| **3.9.** | Liên quan thời gian phẫu thuật và đặc điểm phẫu thuật | 68 |
| **3.10.** | Tai biến - biến chứng, tử vong sau mổ | 69 |
| **3.11.** | Một số kết quả sớm sau phẫu thuật | 69 |
| **3.12.** | Hàm lượng MDA ở mô ung thư, mô lành và ở hồng cầu | 70 |
| **3.13.** | Tương quan giữa hàm lượng MDA mô lành, MDA mô bệnh và MDA hồng cầu trước mổ | 71 |
| **3.14.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo nhóm tuổi | 72 |
| **3.15.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo giới | 72 |
| **3.16.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo tình trạng thiếu máu | 73 |
| **3.17.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo tỉ số bạch cầu máu ngoại vi | 73 |
| **3.18.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo nồng độ CEA trước mổ | 74 |
| **3.19.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo giai đoạn bệnh | 74 |
| **3.20.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo kích thước khối u. | 75 |
| **3.21.** | Hàm lượng MDA mô bệnh theo vị trí u | 75 |
| **3.22.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo nhóm tuổi | 76 |
| **3.23.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo giới | 76 |
| **3.24.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo tình trạng thiếu máu | 77 |
| **3.25.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo tỉ số bạch cầu | 77 |
| **3.26.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo nồng độ CEA | 78 |
| **3.27.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo giai đoạn bệnh | 78 |
| **3.28.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo kích thước khối u | 79 |
| **3.29.** | Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo vị trí u | 79 |
| **3.30.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm | 80 |
| **3.31.** | So sánh ghép cặp hàm lượng MDA hồng cầu theo các thời điểm | 80 |
| **3.32.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo cách phẫu thuật | 81 |
| **3.33.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm mổ nội soi tại các thời điểm | 82 |
| **3.34.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm mổ mở tại các thời điểm | 82 |
| **3.35.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian phẫu thuật | 83 |
| **3.36.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian phẫu thuật **dưới 130 phút** tại các thời điểm | 84 |
| **3.37.** | So sánh MDA hồng cầu trong nhóm có thời gian phẫu thuật **trên 130 phút** tại các thời điểm | 84 |
| **3.38.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo mức độ phẫu thuật | 85 |
| **3.39.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm **không mở rộng phẫu thuật** tại các thời điểm | 86 |
| **3.40.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian trung tiện | 87 |
| **3.41.** | So sánh ghép cặp các thời điểm giá trị MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian trung tiện dưới 72 giờ | 87 |
| **3.42.** | So sánh ghép cặp các thời điểm MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian trung tiện trên 72 giờ | 88 |
| **3.43.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo số ngày sốt sau mổ | 89 |
| **3.44.** | So sánh ghép cặp các thời điểm MDA hồng cầu ở nhóm có số ngày sốt sau mổ dưới 3 ngày | 89 |
| **3.45.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu giữa các thời điểm ở nhóm có số ngày sốt sau mổ trên 3 ngày | 90 |
| **3.46.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian nằm viện | 91 |
| **3.47.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu giữa các thời điểm ở nhóm có thời gian nằm viện dưới 10 ngày | 91 |
| **3.48.** | So sánh ghép cặp MDA hồng cầu giữa các thời điểm trong nhóm có thời gian nằm viện trên 10 ngày | 92 |

**DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Biểu đồ** | **Tên biểu đồ** | **Trang** |
| **3.1.** | Tỉ lệ theo giới | 61 |
| **3.2.** | Tương quan giữa độ dài bệnh phẩm và số lượng hạch | 66 |
| **3.3.** | So sánh hàm lượng MDA mô lành và mô bệnh | 70 |
| **3.4.** | Tương quan giữa hàm lượng MDA mô lành và mô bệnh | 71 |
| **3.5.** | So sánh hàm lượng MDA hồng cầu theo các thời điểm | 81 |
| **3.6.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo cách phẫu thuật | 83 |
| **3.7.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian phẫu thuật | 85 |
| **3.8.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo mức độ phẫu thuật | 86 |
| **3.9.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian trung tiện | 88 |
| **3.10.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo số ngày sốt sau mổ | 90 |
| **3.11.** | Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo số ngày nằm viện sau mổ | 92 |

**DANH MỤC CÁC HÌNH**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hình** | **Tên hình** | **Trang** |
| **1.1 .** | Độ xâm lấn T của ung thư đại tràng theo AJCC 7th và 8th | 5 |
| **1.2.** | Nguyên tắc phẫu thuật D1, D2, D3 với (**A**) áp dụng cho UTĐT phải và (**B**) áp dụng cho UTĐT trái theo Nhật Bản | 9 |
| **1.3.** | Phác đồ nạo vét hạch đối với UTĐT cho giai đoạn 0-III theo hướng dẫn của Hội ung thư đại trực tràng Nhật Bản. | 10 |
| **1.4 .** | Các phương pháp cắt đoạn đại tràng theo từng vị trí khối u | 12 |
| **1.5 .** | Nguồn tế bào của các gốc tự do | 17 |
| **1.6.** | Sự hình thành ROS trong quá trình thực bào | 18 |
| **1.7 .** | Tỷ lệ của từng loại UTĐT theo đặc điểm biến đổi gen | 21 |
| **1.8.** | ROS do phẫu thuật ảnh hưởng đến xâm lấn, di căn ung thư | 28 |
| **1.9.** | Các sản phẩm của quá trình oxy hóa các phân tử sinh học | 31 |
| **1.10.** | Công thức cấu tạo của MDA | 35 |
| **2.1.** | Sơ đồ phản ứng giữa MDA và TBA | 46 |

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư đại tràng (UTĐT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong còn cao ở nhiều nước trên thế giới. Theo ước tính, có trên một triệu ba trăm nghìn người mắc và gần bảy trăm nghìn người chết vì ung thư đại trực tràng mỗi năm trên toàn thế giới [[1](#_ENREF_1)]. Tại Việt Nam, UTĐT là bệnh có tỉ lệ mắc cao đối với cả hai giới và cũng là gánh nặng về chi phí điều trị với tỉ lệ tử vong vẫn còn cao [[2](#_ENREF_2)].

Trước đây, trong bệnh học UTĐT có 4 yếu tố chính liên quan đến cơ chế bệnh sinh đã được thừa nhận đó là: (*i*) các viêm nhiễm đại tràng mạn tính, (*ii*) chế độ ăn nhiều thịt, chất béo, sử dụng nhiều rượu, thuốc lá..., (*iii*) phơi nhiễm với độc hại từ môi trường và (*iv*) yếu tố gen. Nhưng yếu tố nào dẫn đến đột biến gen cũng như các yếu tố nguy cơ tác động như thế nào để phát sinh ung thư thì chưa được giải thích đầy đủ. Hiện nay, với sự phát triển mạnh mẽ của các nghiên cứu về cơ chế tác động và hậu quả của gốc tự do, cũng như tình trạng stress oxy hóa đối với cơ thể đã cung cấp cho chúng ta những hiểu biết đầy đủ hơn về nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh trong UTĐT. Có mối liên quan chặt chẽ giữa stress oxy hóa với UTĐT và trong cơ thể các gốc tự do chứa oxy là một yếu tố bệnh lý có liên quan đến quá trình khởi đầu và tiến triển của UTĐT [[3](#_ENREF_3)].

Cho tới nay, phẫu thuật vẫn là phương pháp cơ bản để điều trị UTĐT. Trong đó, phẫu thuật triệt căn là phẫu thuật được thực hiện với mục đích chữa bệnh, loại bỏ các mô ung thư bao gồm các hoạt động: cắt bỏ khối u ở đại tràng, nạo vét triệt để hệ thống hạch mạc treo và cắt bỏ tổ chức di căn nếu có [[4](#_ENREF_4)]. Tuy nhiên, mặc dù đã được tiến hành phẫu thuật triệt căn hay trước mổ kiểm tra không có di căn xa, vẫn có một tỉ lệ lên tới 25 - 40% bệnh nhân UTĐT xuất hiện tái phát tại chỗ hoặc di căn sau mổ [[5](#_ENREF_5)],[[6](#_ENREF_6)]. Nhiều yếu tố có thể dẫn đến tăng tỉ lệ tái phát sau mổ, ngoài những yếu tố như: *giai đoạn bệnh*, *khối u có biến chứng* *tắc ruột*, *thủng*, *nồng độ CEA cao*, *đặc điểm đột biến gen*, *kỹ thuật mổ*… thì kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy tình trạng *stress oxy hóa* và sự xuất hiện các *gốc tự do chứa oxy*, được sinh ra trong quá trình phẫu thuật cắt bỏ UTĐT, cũng có vai trò quan trọng trong tái phát và di căn sau mổ [[7](#_ENREF_7)],[[8](#_ENREF_8)].

Do đó, việc tìm hiểu sự thay đổi tình trạng stress oxy hóa sau phẫu thuật hiện nay đang được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Có nhiều chỉ số để đánh giá tình trạng stress oxy hóa, nhưng trong các nghiên cứu, được áp dụng phổ biến và rộng rãi nhất để gián tiếp đánh giá tình trạng stress oxy hóa nói chung và trong phẫu thuật bụng nói riêng là chỉ số Malondialdehyde (MDA), một sản phẩm của quá trình oxy hóa phân tử lipid [[9](#_ENREF_9)],[[10](#_ENREF_10)].

Tại Việt Nam, vấn đề stress oxy hóa trong UTĐT và tìm hiểu sự thay đổi hàm lượng MDA sau phẫu thuật triệt căn điều trị UTĐT chưa có nhiều nghiên cứu đề cập tới. Do vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài "***Nghiên cứu sự thay đổi hàm lượng Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng trước và sau phẫu thuật triệt căn***" với mục tiêu sau:

1. *Xác định được hàm lượng Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn.*
2. *Đánh giá sự thay đổi hàm lượng Malondialdehyde hồng cầu của bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật triệt căn.*

**CHƯƠNG 1**

**TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

**1.1. Ung thư đại tràng và phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng**

***1.1.1. Dịch tễ học ung thư đại tràng***

Ung thư đại tràng là bệnh lý ung thư phổ biến gặp nhiều ở các nước trên thế giới. Bệnh gặp cả ở nam và nữ, gặp nhiều từ sau tuổi 45 và tăng dần lên theo tuổi tác. Về mặt địa lý, bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất ở Úc và New Zealand, rồi đến Tây Âu và Bắc Mỹ, ít gặp hơn ở các nước châu Phi và châu Á [[1](#_ENREF_1)]. Trong UTĐT, vị trí khối u hay gặp là ở đại tràng sigma và manh tràng [[11](#_ENREF_11)].

Ở Việt Nam, cùng ung thư trực tràng, UTĐT là loại ung thư thường gặp thứ 4 ở nam giới và thứ 5 ở nữ, đứng thứ 3 sau ung thư dạ dày và ung thư gan trong ung thư hệ tiêu hoá. Tỷ lệ ung thư đại trực tràng được chẩn đoán ở giai đoạn sớm (giai đoạn I và II) là 32,2% [[2](#_ENREF_2)].

***1.1.2. Phân loại giai đoạn bệnh của ung thư đại tràng***

Có hai hệ thống phân loại giai đoạn bệnh thường được sử dụng cho UTĐT. Phân loại giai đoạn bệnh theo Dukes ra đời cách đây đã lâu, nhưng vẫn được áp dụng bởi sự phân loại đơn giản và dễ thực hiện trên lâm sàng. Tuy nhiên, phân loại Dukes không phân tầng bệnh nhân chi tiết được như phân loại giai đoạn bệnh dựa trên các yếu tố TNM (Tumor-Node-Metastasis) thuộc hệ thống phân loại của AJCC (*American Joint Committee on Cancer - Ủy ban chung về ung thư Hoa Kỳ*) và UICC (*Union for International Cancer Control - Hiệp hội kiểm soát ung thư quốc tế*). Trong phân loại giai đoạn bệnh cho UTĐT, hệ thống TNM bao gồm: **T** là mức độ xâm lấn khối u vào thành ruột, **N** là mức độ di căn hạch vùng, **M** là mức độ di căn xa. Hệ thống này được sửa đổi nhiều lần với bản phân loại lần thứ 7 (AJCC 7th ) năm 2010 và bản phân loại lần thứ 8 (AJCC 8th ) năm 2017. Theo các bản sửa đổi này, phân loại giai đoạn bệnh theo hệ thống TNM và so sánh với giai đoạn bệnh theo Dukes được thể hiện ở các bảng 1.1, bảng 1.2, bảng 1.3, bảng 1.4 và hình 1.1 như sau.

**Bảng 1.1.** Phân loại độ xâm lấn **T** theo AJCC 7th và 8th

|  |  |
| --- | --- |
| **AJCC 7th, AJCC 8th** | **Đặc điểm xác định** |
| **Tx** | Khối u nguyên phát không thể đánh giá được |
| **T0** | Không có bằng chứng xâm lấn của khối u |
| **Tis** | U khu trú ở lớp niêm mạc chưa phá vỡ màng đáy |
| **T1** | U xâm lấn lớp dưới niêm mạc |
| **T2** | U xâm lấn lớp cơ |
| **T3** | U xâm lấn đến thanh mạc |
| **T4a** | U xâm lấn qua lớp thanh mạc nhưng chưa xâm lấn cơ quan xung quanh |
| **T4b** | U xâm lấn cơ quan tổ chức xung quanh |
| *\* Nguồn: theo Edge S. (2010) [*[*12*](#_ENREF_12)*] và Amin M. B. (2017) [*[*13*](#_ENREF_13)*]* | |

**Bảng 1.2.** Phân loại di căn hạch **N** theo AJCC 7th và 8th

|  |  |
| --- | --- |
| **AJCC 7th, AJCC 8th** | **Đặc điểm xác định** |
| **Nx** | Di căn hạch vùng không được xác định |
| **N0** | Không có di căn hạch |
| **N1** | Di căn từ 1-3 hạch vùng |
| **N1a** | Di căn 1 hạch vùng |
| **N1b** | Di căn 2-3 hạch vùng |
| **N1c** | Không thấy di căn hạch vùng, nhưng có nốt di căn khối u ở dưới thanh mạc, mạc treo, mô quanh đại tràng, trực tràng không bị phúc mạc hóa. |
| **N2** | Di căn từ 4 hạch vùng trở lên |
| **N2a** | Di căn từ 4-6 hạch vùng |
| **N2b** | Di căn từ 7 hạch vùng trở lên |
| *\* Nguồn: theo Edge S. (2010) [*[*12*](#_ENREF_12)*] và Amin M. B. (2017) [*[*13*](#_ENREF_13)*]* | |

**Bảng 1.3.** Phân loại di căn xa **M** theo AJCC 7th và 8th

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **AJCC 7th** | **Đặc điểm xác định** | **AJCC 8th** | **Đặc điểm xác định** | |
| **M0** | Không có di căn xa | **M0** | Không có di căn xa | |
| **M1a** | Di căn đến một cơ quan (gan, phổi .., không phải hạch bạch huyết vùng) | **M1a** | Di căn đến một cơ quan, không có di căn phúc mạc. | |
| **M1b** | Di căn đến hai cơ quan trở lên hoặc di căn phúc mạc. | **M1b** | Di căn đến hai cơ quan trở lên và không có di căn phúc mạc. | |
| **M1c** | Di căn phúc mạc một mình hoặc kết hợp với di căn cơ quan khác. | |
| *\* Nguồn: theo Edge S. (2010) [*[*12*](#_ENREF_12)*] và Amin M. B. (2017) [*[*13*](#_ENREF_13)*]* | | | | |
|  | | |  | |
|  | | | | |

**Hình 1.1.** Độ xâm lấn T của ung thư đại tràng theo AJCC 7th và 8th

*\* Nguồn: theo The National Cancer Institute (Viện nghiên cứu ung thư Mỹ) [*[*14*](#_ENREF_14)*]*

**Bảng 1.4.** So sánh giai đoạn bệnh theo AJCC 7th,AJCC 8th và Dukes.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **AJCC 7th** | **AJCC 8th** | **T** | **N** | **M** | **Dukes** |
| **0** | **0** | Tis | N0 | M0 | **-** |
| **I** | **I** | T1-T2 | N0 | M0 | **A** |
| **IIa** | **IIa** | T3 | N0 | M0 | **B** |
| **IIb**  **IIc** | **IIb** | T4a | N0 | M0 |
| **IIc** | T4b | N0 | M0 |
| **IIIa** | **IIIa** | T1-T2  T1 | N1/N1c  N2a | M0 | **C** |
| **IIIb** | **IIIb** | T3-T4a  T2-T3  T1-T2 | N1/N1c  N2a  N2b | M0 |
| **IIIc** | **IIIc** | T4a  T3-T4a  T4b | N2a  N2b  N1-N2 | M0 |
| **IVa** | **IVa** | bất kỳ T | bất kỳ N | M1a | **D** |
| **IVb** | **IVb** | M1b |
| **IVc** | M1c |
| *\* Nguồn: theo Edge S. (2010) [*[*12*](#_ENREF_12)*] và Amin M. B. (2017) [*[*13*](#_ENREF_13)*]* | | | | | |

Phân loại giai đoạn bệnh UTĐT trước phẫu thuật dựa trên khám lâm sàng, xét nghiệm, sinh thiết và chẩn đoán hình ảnh được kí hiệu bằng chữ "c" (clinical stage) - cTNM, còn phân loại giai đoạn bệnh sau phẫu thuật dựa trên kiểm tra mẫu bệnh phẩm cắt bỏ thì kí hiệu bằng chữ "p" (pathological stage) - pTNM, và đây là kết luận cuối cùng về giai đoạn bệnh.

***1.1.3. Điều trị phẫu thuật triệt căn ung thư đại tràng***

Trong điều trị UTĐT, phẫu thuật triệt căn là phương pháp chính để điều trị cho bệnh nhân, hóa chất và xạ trị thường là phương pháp bổ trợ cho phẫu thuật. Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cần dựa vào vị trí khối u, giai đoạn bệnh, tiến triển của khối u (có biến chứng hay chưa có biến chứng)... Bên cạnh phẫu thuật triệt căn, một số biện pháp như: mở thông đại tràng làm hậu môn nhân tạo, nối tắt (by pass)... được gọi là những phẫu thuật giảm nhẹ, tạm thời không mang tính chất điều trị [[4](#_ENREF_4)].

*1.1.3.1. Chỉ định phẫu thuật triệt căn*

Ngoài các chống chỉ định cho phẫu thuật chung như thể trạng bệnh nhân già yếu, có bệnh lý nặng kết hợp… quan điểm trước đây, phẫu thuật triệt căn chỉ có thể được thực hiện với các UTĐT giai đoạn I, II, III chưa có xâm lấn tại chỗ phức tạp, còn đối với các trường hợp UTĐT muộn có di căn xa hoặc tại chỗ xâm lấn nhiều vào mô cơ quan xung quanh… thì chỉ có thể tiến hành các phẫu thuật làm giảm nhẹ triệu chứng, không thể tiến hành phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, cùng với sự phát triển của y học nói chung, đặc biệt là trình độ gây mê hồi sức tốt, cùng với các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tiên tiến, sự kết hợp nhiều hóa chất điều trị mới, quan điểm hiện nay tùy từng trường hợp UTĐT muộn mà vẫn có thể tiến hành phẫu thuật triệt căn được.

*1.1.3.2 Yêu cầu của phẫu thuật triệt căn*

*\* Chẩn đoán giai đoạn bệnh trước phẫu thuật*

Việc kiểm tra toàn bộ đại tràng (có một hay nhiều khối u), chẩn đoán giai đoạn bệnh (có di căn hạch hay di căn xa chưa), đánh giá khả năng xâm lấn tại chỗ của khối u trước phẫu thuật một cách chính xác là rất cần thiết cho việc lập kế hoạch điều trị tối ưu và phẫu thuật triệt căn cho UTĐT.

Theo khuyến cáo của các hội ung thư học thì *nội soi đại tràng đầy đủ*, *chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, ngực* (nếu không có thì *X-quang ngực* có thể chấp nhận được) là các biện pháp tối thiểu để đánh giá sự phát triển của UTĐT, *X- quang xương* và *chụp cắt lớp vi tính sọ não* chỉ được thực hiện khi bệnh nhân có triệu chứng chỉ điểm. Điều tra bổ sung như *nội soi đại tràng ảo* hay CT colonography có thể có giá trị xác định vị trí chính xác khối u, đặc biệt có thể xác định phát hiện các tổn thương khác ở đại tràng trong trường hợp tổn thương ở vị trí điểm mù hay không thể nội soi đầy đủ toàn bộ đại tràng (ví dụ trong trường hợp khối u gây tắc ruột hoặc hẹp không đưa ống soi qua được) [[15](#_ENREF_15)].

Hiện nay, với công nghệ chụp cắt lớp tiên tiến như chụp cắt lớp vi tính đa đầu dò (multidetector computed tomography - MDCT), còn có tên gọi khác là chụp cắt lớp vi tính đa dãy (Multislice computed tomography - MSCT), có chất lượng hình ảnh, độ phân giải tốt hơn nên độ chính xác chẩn đoán cT và cN trước mổ đã được cải thiện rất nhiều [[16](#_ENREF_16)].

*\* Mức độ cắt bỏ đại tràng theo chiều dọc*

Đối với UTĐT, chiều dài 5cm được xác định là hết tổ chức ung thư và không gây tái phát tại miệng nối. Tuy nhiên trong phẫu thuật, chiều dài thực sự của đoạn đại tràng được gỡ bỏ sẽ được quyết định bởi mức độ loại bỏ các cung động mạch đại tràng, song song với sự dẫn lưu bạch huyết. Độ dài này có thể phải được mở rộng, tùy thuộc vào mức độ nạo vét hạch. Trong phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải, do độ dài của đoạn hồi tràng bị cắt bỏ không ảnh hưởng đến tái phát tại chỗ đối với các khối u ở manh tràng hay đại tràng lên, nên khi cắt hồi tràng chỉ nên cắt bỏ tối thiểu để tránh hội chứng kém hấp thu [[15](#_ENREF_15)].

*\* Mức độ cắt bỏ cơ quan tổ chức bị xâm lấn*

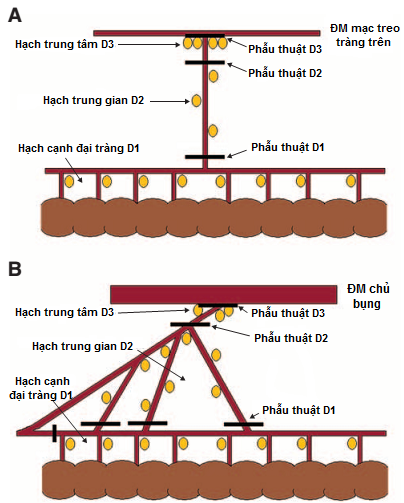
Khoảng 10-15% các trường hợp UTĐT khi được chẩn đoán khối u phát triển dính vào tổ chức xung quanh, trong đó khoảng một nửa là do phản ứng viêm và còn lại là do khối u ác tính xâm lấn trực tiếp [[17](#_ENREF_17)]. Trong quá trình phẫu thuật rất khó để nhận biết tổ chức bị dính vào khối u là do viêm hay do UTĐT xâm lấn. Vậy nên trong các hướng dẫn điều trị ung thư đều khuyến cáo khi khối u xâm lấn vào cơ quan lân cận thì trong phẫu thuật nên cắt bỏ khối u cùng với cơ quan xâm lấn theo một khối không tách rời nhau (en bloc resection). Tuy nhiên, một tình huống khó khăn phát sinh khi phẫu thuật cắt mở rộng là khối u xâm lấn tá tràng, tụy bởi các phẫu thuật cắt tá tràng và cắt tuyến tụy có nguy cơ tử vong, tai biến rất cao. Do đó, dù có những lợi ích nhưng yêu cầu này vẫn nên được sử dụng đúng mức và trước mổ phải xác định được tình trạng xâm lấn của khối u để có kế hoạch phẫu thuật rõ ràng. Đồng thời, bác sĩ phẫu thuật nên là người có kinh nghiệm chuyên môn tốt để bệnh nhân UTĐT đã có xâm lấn tổ chức xung quanh không bị mất đi cơ hội được phẫu thuật triệt căn [[18](#_ENREF_18)].

*\* Mức độ nạo vét hạch*

Tại thời điểm phẫu thuật, theo nhiều nghiên cứu có thể tới 50% bệnh nhân UTĐT có di căn hạch vùng [[19](#_ENREF_19)], do đó vấn đề nạo vét hạch là phần không thể thiếu trong phẫu thuật triệt căn điều trị UTĐT và việc nạo vét hạch phải được thực hiện triệt để.

Theo hướng dẫn của Hội phẫu thuật đại trực tràng và Hội ung thư Mỹ về điều trị UTĐT, việc nạo vét hạch cụ thể như sau [[15](#_ENREF_15)],[[20](#_ENREF_20)]:

* Để lấy hết được nhóm hạch di căn cạnh đại tràng và giảm thiểu tái phát tại chỗ phải cắt đại tràng cách khối u từ 8-10cm.
* Các hạch bạch huyết được lấy bỏ cùng với đoạn đại tràng chứa khối u và bảo tồn tính toàn vẹn của mạc treo.
* Mạch máu chính cung cấp cho đoạn đại tràng có khối u phải thắt và cắt tại gốc, nếu khối u cách đều 2 mạch máu nuôi thì cả 2 mạch máu đều phải cắt bỏ.
* Các hạch bạch huyết nghi ngờ dù ở bên ngoài khu vực phẫu thuật vẫn cần phải được lấy bỏ để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh.
* Để xác định giai đoạn N0 (không có di căn hạch) thì ít nhất phải kiểm tra được 12 hạch bạch huyết vùng.



**Hình 1.2.** Nguyên tắc phẫu thuật D1, D2, D3 với (**A**) áp dụng cho ung thư đại tràng phải và (**B**) áp dụng cho ung thư đại tràng trái theo Nhật Bản.

*\* Nguồn: theo West N. P. (2012) [*[*21*](#_ENREF_21)*].*

Khác với châu Âu và Mỹ, Hội ung thư đại trực tràng Nhật Bản đề xuất hướng dẫn nạo vét hạch theo các nhóm hạch [[22](#_ENREF_22)]. Theo đó, ***nhóm 1***: gồm các hạch trên thành đại tràng hoặc cạnh đại tràng (paracolic, epiploic nodes), ***nhóm 2***: gồm các hạch trung gian dọc theo động mạch chính (intermediate mesocolic nodes), ***nhóm 3***: gồm các hạch ở trung tâm hoặc gốc của động mạch chính (principal nodes). Trong phẫu thuật điều trị UTĐT mức độ nạo vét hạch được kí hiệu là D0, D1, D2, D3 (hình 1.2) với:

* D0: không nạo hạch, hoặc nạo không hoàn toàn hạch nhóm 1.
* D1: nạo hạch nhóm 1.
* D2: nạo hạch nhóm 1 và 2.
* D3: nạo hạch nhóm 1, 2 và 3.

Việc lựa chọn mức độ nạo vét hạch là phẫu thuật D0, D1, D2 hay D3 được xác định theo mức độ di căn hạch và mức độ xâm lấn của khối u dựa trên kết quả kiểm tra trước phẫu thuật hoặc quan sát trong phẫu thuật (hình 1.3):



M : xâm lấn đến lớp niêm mạc.

SM: xâm lấn đến lớp dưới niêm mạc.

MP: xâm lấn đến lớp cơ niêm.

SS(A1): xâm lấn đến lớp dưới thanh mạc (hoặc đến phần không có phúc mạc).

SE(A2): xâm lấn đến lớp thanh mạc ( hoặc các mô không có phúc mạc).

SI(Ai): xâm lấn trực tiếp đến các tạng hay các cấu trúc khác.

**Hình 1.3.** Phác đồ nạo vét hạch đối với ung thư đại tràng cho giai đoạn 0-III theo hướng dẫn của Hội ung thư đại trực tràng Nhật Bản.

*\* Nguồn: theo Watanabe T. (2015) [*[*22*](#_ENREF_22)*].*

* + Nếu di căn hạch trước mổ được thừa nhận (cN+), hoặc nghi ngờ trên cơ sở những phát hiện trước hoặc trong mổ, phẫu thuật D3 nên được thực hiện.
  + Nếu không có di căn hạch trước mổ (cN-) và (hoặc) quan sát trong mổ, thì

mức độ nạo vét hạch được thực hiện trên cơ sở xác định mức độ xâm lấn trước mổ của khối u (cT).

* + - * Nếu trước mổ khối u có độ xâm lấn cTis thì tiến hành phẫu thuật D0, vì pTis UTĐT không kèm theo di căn hạch. Tuy nhiên phẫu thuật D1 có thể được thực hiện vì chẩn đoán mức độ xâm lấn của khối u trước phẫu thuật có thể không đủ độ chính xác.
      * Nếu trước mổ khối u có độ xâm lấn cT1 thì tiến hành phẫu thuật D2 vì tỷ lệ di căn hạch của pT1 UTĐT là khoảng 10% và thường di căn hạch bạch huyết ở nhóm trung gian.
      * Nếu trước mổ khối u có độ xâm lấn cT2 tiến hành phẫu thuật D2. Tuy nhiên, nên thực hiện phẫu thuật D3, bởi vì khoảng 1% pT2 UTĐT có di căn hạch bạch huyết vào nhóm hạch trung tâm và vì chẩn đoán mức độ xâm lấn của khối u trước phẫu thuật có thể không đủ độ chính xác.
      * Nếu trước mổ khối u có độ xâm lấn cT3, cT4 thì tiến hành phẫu thuật D3.

*1.1.3.3. Phẫu thuật triệt căn với ung thư đại tràng chưa có biến chứng và di căn xa*

Bệnh nhân UTĐT chưa có biến chứng, di căn xa thường được tiến hành điều trị phẫu thuật theo kế hoạch, có sự chuẩn bị kỹ từ khám đầy đủ tổn thương trước mổ, nâng cao thể trạng, làm sạch đại tràng, lựa chọn phương pháp vô cảm. Quá trình phẫu thuật, bên cạnh việc tuân thủ các nguyên tắc, yêu cầu của phẫu thuật ung thư, việc lựa chọn phương pháp cắt đại tràng tùy thuộc vào vị trí, số lượng của khối u ở đại tràng như sau [[23](#_ENREF_23)],[[24](#_ENREF_24)]:

* Phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải *(Right hemicolectomy)* được thực hiện đối với các khối u ở manh tràng và đại tràng lên.
* Phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải mở rộng *(Extended Right Hemicolectomy)* được thực hiện đối với các khối u ở đại tràng góc gan, đại tràng ngang gần góc gan.
* Phẫu thuật cắt đoạn đại tràng ngang *(Transverse Colectomy)* được thực hiện cho các khối u ở gần hoặc chính giữa đại tràng ngang.

|  |  |
| --- | --- |
| **Vị trí**  **UTĐT** | **Vị trí**  **UTĐT** |
| **Vị trí**  **UTĐT** | **Vị trí**  **UTĐT** |
| **Vị trí**  **UTĐT** | **Vị trí**  **UTĐT** |

*Đường chấm màu đỏ chỉ phạm vi cắt bỏ đại tràng và mạc treo ruột trong mổ*

**Hình 1.4.** Các phương pháp cắt đoạn đại tràng theo từng vị trí khối u

*\* Nguồn: theo Gordon P. (2007) [*[*24*](#_ENREF_24)*]*

* Phẫu thuật cắt một phần đại tràng trái *(Left Partial Colectomy)* được thực hiện với các khối u nằm ở đại tràng góc lách.
* Phẫu thuật cắt đoạn đại tràng Sigma *(Sigmoid Colectomy)* được thực hiện đối với các khối u nằm ở đại tràng Sigmoid.
* Phẫu thuật cắt nửa đại tràng trái *(Left Hemicolectomy)* được một số phẫu thuật viên cho rằng đây là phẫu thuật triệt để nhất cho các khối u nằm ở đại tràng trái (kể từ đại tràng góc lách đến đại tràng sigmoid).
* Cắt toàn bộ đại tràng hoặc gần toàn bộ đại tràng *(Total or Subtotal Colectomy)* được thực hiện cho nhiều khối u được tìm thấy đồng bộ ở cả bên trái và bên phải của đại tràng, hoặc có một khối u kết hợp với đa polyp.

*1.1.3.4. Phẫu thuật triệt căn với ung thư đại tràng có biến chứng*

Khoảng 10-30% bệnh nhân UTĐT có triệu chứng cấp cứu, chủ yếu do tắc nghẽn (8%-29%) hoặc do thủng (2,6%-6,5%), chảy máu tiêu hóa hiếm khi xảy ra [[25](#_ENREF_25)]. Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật sẽ tùy thuộc vào từng bệnh nhân, phẫu thuật viên luôn phải cân nhắc giữa giải quyết tình trạng tắc ruột, viêm phúc mạc với cắt bỏ khối u UTĐT, phục hồi lưu thông ruột trong cùng một thì mổ hay chia làm nhiều thì. Trước đây, với những trường hợp UTĐT có biến chứng dù khối u còn khả năng cắt bỏ, nhưng để bảo đảm an toàn các phẫu thuật viên vẫn thường lựa chọn phương pháp chia làm nhiều thì mổ để giải quyết, đặc biệt với những trường hợp có viêm phúc mạc, thể trạng bệnh nhân yếu, tình trạng ruột không thuận lợi. Trong phẫu thuật hai thì đối với UTĐT biến chứng tắc ruột, quá trình cắt đoạn đại tràng có khối u và làm hậu môn nhân tạo được thực hiện ở thì đầu (*phẫu thuật Hartmann*), thì tiếp theo sẽ tiến hành cắt hậu môn nhân tạo và phục hồi liên tục ruột sau 3-6 tháng. Với những trường hợp UTĐT biến chứng tắc ruột nhưng còn khả năng cắt bỏ khối u, thể trạng bệnh nhân cho phép, đặc biệt là với UTĐT bên phải, nhiều phẫu thuật viên có xu hướng thực hiện cắt đại tràng nối ngay trong cấp cứu, bởi phẫu thuật một thì có lợi điểm là trong một lần mổ có thể giải quyết cả biến chứng, nguyên nhân, khôi phục ngay lưu thông ruột, tránh cho bệnh nhân phải có thời gian mang hậu môn nhân tạo [[26](#_ENREF_26)].

Tuy nhiên, do bệnh nhân vào viện trong tình trạng cấp cứu nên việc kiểm tra chẩn đoán chính xác số lượng khối u, đa polyp kết hợp, giai đoạn bệnh trước mổ nhiều trường hợp không thực hiện được. Đặc biệt, trong tình huống tắc đại tràng bên trái, đại tràng phải thường dãn to, ứ đọng và thiếu máu nuôi dưỡng, khi phẫu thuật cấp cứu tỷ lệ bệnh nhân phải làm hậu môn nhân tạo rất cao, kèm theo dễ gặp tai biến biến chứng sau mổ. Vì vậy hiện nay, giải pháp đặt *stent* kim loại giảm áp chỗ tắc đang được lựa chọn để giúp bệnh nhân tránh được cuộc mổ cấp cứu, chuẩn bị tốt hơn cho lần phẫu thuật theo kế hoạch sau đó với nhiều cơ hội được phẫu thuật triệt căn và có thể phục hồi lưu thông đường tiêu hóa ngay [[27](#_ENREF_27)].

Như vậy, phẫu thuật triệt căn với UTĐT có biến chứng nếu thể trạng bệnh nhân yếu, tình trạng ruột không thuận lợi, chưa kiểm tra kỹ giai đoạn bệnh trước mổ thì nên thực hiện trong nhiều thì.

*1.1.3.5. Phẫu thuật triệt căn với ung thư đại tràng có di căn xa*

UTĐT ở giai đoạn IV được kết hợp với di căn xa đến bất kỳ cơ quan khác như: gan, phổi, phúc mạc, não, hạch bạch huyết ở xa, hoặc các cơ quan khác (ví dụ, xương, tuyến thượng thận, lá lách), hay gặp nhất là di căn gan và phổi. Theo hướng dẫn của Hội phẫu thuật đại trực tràng Mỹ và Hội ung thư đại trực tràng Nhật Bản thì việc điều trị phẫu thuật cho UTĐT bị di căn có thể cắt bỏ nên tùy thuộc vào từng bệnh nhân và xác định bởi đa trị liệu (phẫu thuật, hóa trị, xạ trị…). Tiêu chí để chỉ định phẫu thuật cắt bỏ các di căn xa được xem xét dựa trên: bệnh nhân có khả năng chịu được phẫu thuật; Các khối u UTĐT có thể tiến hành cắt bỏ được một cách triệt để theo các nguyên tắc của phẫu thuật ung thư; Các khối u di căn có thể được cắt bỏ hoàn toàn và không còn tổn thương di căn nào khác; Cơ quan bị di căn sau phẫu thuật phần còn lại sẽ đảm bảo được đầy đủ chức năng [[15](#_ENREF_15)],[[22](#_ENREF_22)].

**1.2. Stress oxy hóa và vai trò stress oxy hóa trong ung thư đại tràng**

***1.2.1. Khái niệm về Gốc tự do và Stress oxy hóa***

Gốc tự do là những nguyên tử, nhóm nguyên tử hoặc phân tử mà trong cấu trúc có một hoặc nhiều electron tự do chưa ghép đôi. Chính sự hiện diện của các electron độc thân này làm cho gốc tự do rất không bền và có khả năng phản ứng nhanh chóng với các hợp chất khác để trở về trạng thái ổn định. Trong cơ thể, các gốc tự do thường chứa oxy nên còn gọi là các dạng oxy hoạt động (reactive oxygen species – ROS) là một sản phẩm chuyển hóa tự nhiên được sinh ra trong quá trình trao đổi chất [[28](#_ENREF_28)]. Một số ROS trong cơ thể được trình bày ở bảng 1.5.

Do ROS rất dễ phản ứng với các phân tử sinh học nên ở điều kiện bình thường, cơ thể có cơ chế trung hòa các ROS được sinh ra nhờ hệ thống chống oxy hóa và ở nồng độ thấp các gốc tự do hay ROS còn có vai trò tích cực tham gia vào nhiều hoạt động sinh lý của tế bào như kiểm soát trương lực mạch máu, điều hòa hoạt động của cơ trơn, dẫn truyền thần kinh, trong hoạt động của hệ thống miễn dịch, trong con đường truyền tín hiệu tế bào, chết tế bào theo chương trình (appoptosis) [[28](#_ENREF_28)], [[29](#_ENREF_29)].

Stress oxy hóa (oxidative stress) là khái niệm chỉ sự mất cân bằng giữa việc tạo ra gốc tự do và hệ thống chống oxy hóa của cơ thể. Như vậy, stress oxy hóa là trạng thái cơ thể mà sự hình thành ROS vượt quá mức kiểm soát của hệ thống chống oxy hóa, kết quả của tình trạng này là ROS sẽ tấn công các phân tử sinh học như Lipid (oxy hóa lipid), Protein (oxy hóa protein), acid Nucleic (oxy hóa DNA) dẫn đến làm biến đổi các phân tử sinh học, tạo ra một số sản phẩm độc hại gây tổn thương tế bào, mô và dẫn đến những hoạt động bất thường của cơ thể.

Ngoài ra, thông qua ROS, stress oxy hóa còn tác động đến các con đường tín hiệu tế bào (*cell signaling*), gây sai lệch thông tin dẫn đến tế bào phát triển không bình thường như tăng sinh mất kiểm soát [[30](#_ENREF_30)].

**Bảng 1.5:** Một số dạng ROS trong cơ thể

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Gốc tự do** | **Ký hiệu** | **Chu kỳ bán hủy** | **Mô tả** |
| Superoxide | O2- | 10-6 giây | Hình thành chủ yếu trong chuỗi vận chuyển điện tử bằng cách đẩy một electron vào các phân tử oxi. |
| Hydroxyl | OH· | 10-9 giây | Được hình thành từ phản ứng Fenton hoặc phản ứng Haber-Weiss. Khả năng phản ứng của gốc hydroxyl là rất lớn trong môi trường sinh học, có khả năng phản ứng với rất nhiều thành phần của tế bào. Đây là gốc có độ hoạt động mạnh nhất trong các ROS và gây nhiều thương tổn cho tế bào. |
| Hydrogen peroxide | H2O2 | Vài phút | Được hình thành trong cơ thể với số lượng lớn, chủ yếu do sự mất đi một electron của phần tử nước. Với tính chất tan trong lipid, H2O2 hòa toàn có khả năng khuếch tán qua màng. |
| Alkoxyl | RO•  (LO•) | 10-6 giây | Có thể được tạo ra dưới tác động của một gốc tự do có chứa oxygen (•O2, HO•...) trên những chuỗi acid béo có nhiều nối đôi. |
| Peroxyl | ROO·  (LOO·) | Vài giây | Phản ứng và hình thành trong quá trình peroxide hóa lipid và oxy hóa protein, DNA, đường,… |
| Hydroperoxide | ROOH | ổn định | Phản ứng với các kim loại chuyển tiếp để hình thành các dạng oxy phản ứng |
| Singlet oxygen | O21 | 10-6 giây | Khả năng phản ứng cao, có tính oxy hóa mạnh. Được hình thành trong phản ứng quang hóa (ở tế bào da khi tiếp xúc với các bức xạ như: ánh sáng nhìn thấy, tia tử ngoại, tia hồng ngoại…) và phản ứng hóa học (ở tế bào bạch cầu). |
| Nitric oxide | NO | giây | Có vai trò trong điều hòa huyết áp và dẫn truyền xung thần kinh, là một chất oxy hóa mạnh, liên quan đến nhiều trạng thái bệnh lý. |

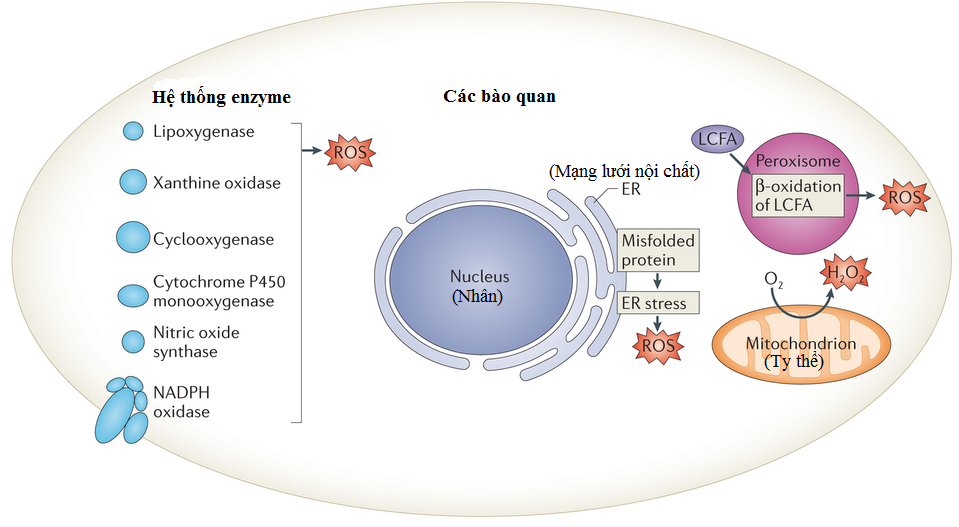
*\*Nguồn: theo Devasagayam T. P. A. (2004) [*[*31*](#_ENREF_31)*]*

***1.2.2. Cơ chế phát sinh các gốc tự do - ROS trong cơ thể***

Gốc tự do được sinh ra và tồn tại trong cơ thể do nguyên nhân nội sinh (từ các hoạt động bên trong cơ thể) và nguyên nhân ngoại sinh (do các tác động từ môi trường sống đến cơ thể) [[30](#_ENREF_30)],[[32](#_ENREF_32)].

*1.2.2.1. Các nguyên nhân nội sinh*

Các bào quan của tế bào bao gồm ty thể, lưới nội chất, peroxisome, hạt nhân, màng plasma và thậm chí các không gian ngoài tế bào đều có khả năng tạo ra ROS thông qua sự hoạt động của các enzyme hòa tan hoặc các enzyme gắn trên màng tế bào. Các phản ứng nội sinh tạo ra ROS được trình bày ở hình 1.5.



**Hình 1.5.** Nguồn tế bào của các gốc tự do

*\* Nguồn: theo Holmström K. M. (2014) [*[*32*](#_ENREF_32)*]*

Một số hoạt động của cơ thể sinh ra gốc tự do như sau:

* Chuỗi hô hấp ở ty thể

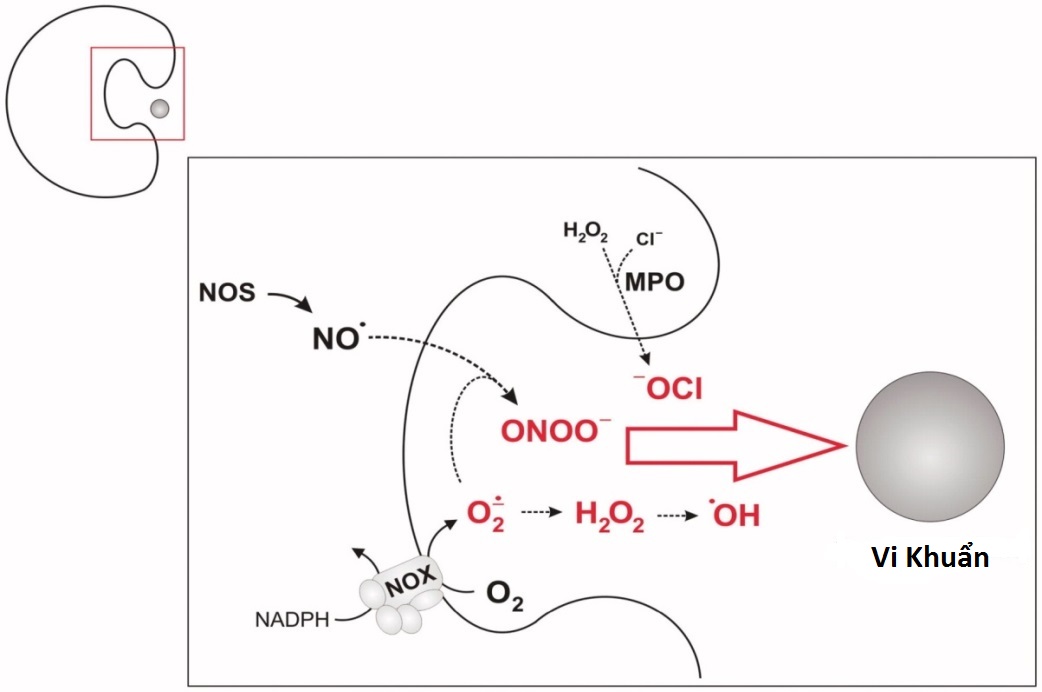
Ty thể là khu vực chính của quá trình trao đổi oxy do đó nó luôn tạo ra ROS như là một sản phẩm phụ. Màng bên trong ti thể có chứa một loạt phức hợp enzyme tham gia vào quá trình vận chuyển điện tử như NADH-ubiquinone oxidoreductase, succinate dehydrogenase, cytochrome *c* oxidase. Quá trình vận chuyển điện tử này khá chặt chẽ tuy nhiên điện tử vẫn có thể bị rò rỉ và phản ứng với phân tử oxy để hình thành superoxide (O2-).

* Vận chuyển điện tử trong màng mạng lưới nội chất

Ở mạng lưới nội chất có hỗn hợp các enzyme oxidase khác nhau (là những enzyme xúc tác phản ứng của một nguyên tử hydro với oxy để tạo thành nước hoặc hydrogen peroxide), như enzyme monooxygenase, cytochromes P450s, CYPs (họ các cytochromes), flavin monooxygenase (FMOs)…. Quá trình vận chuyển điện tử trên màng bị rò rỉ và có sự tham gia của các enzyme này cũng tạo ra các gốc tự do

* Phản ứng Fenton (Phản ứng Net Haber - Weiss)

Phản ứng Fenton là phản ứng mà kim loại đóng vai trò như chất xúc tác để biến đổi hydrogen peroxide (H2O2) tạo ra gốc hydroxyl (HO-). Các kim loại tham gia phản ứng này có thể là sắt (Fe), đồng (Cu) và coban (Co).



**Hình 1.6.** Sự hình thành ROS trong quá trình thực bào

*\* Nguồn: theo Kehrer J. P., (2015) [*[*33*](#_ENREF_33)*]*

* Hoạt động miễn dịch (Quá trình viêm)

Gốc tự do được tạo ra thông qua hoạt động thực bào của các tế bào thực bào (đại thực bào hoặc tế bào bạch cầu). Trong quá trình thực bào, các tế bào sử dụng một lượng lớn oxy, thông qua các enzyme khác nhau như NADPH oxidase (NOX), nitric oxide synthase (NOS), myeloperoxidase tạo thành các thể thực bào chứa gốc tự do phản ứng mạnh (OH●, ONOO-, -OCl ,O2●) để tiêu diệt vi khuẩn hay kháng nguyên lạ [[33](#_ENREF_33)] (hình 1.6).

Để tránh tác hại của các gốc tự do, bạch cầu cũng sản sinh ra các enzyme chống oxy hoá. Song vẫn có khoảng 10% bạch cầu chết, do chính các dạng oxy hoạt động mà nó sinh ra quá nhiều. Khi bạch cầu bị ly giải, các gốc tự do của oxy thoát ra ngoài, tấn công vào các tế bào xung quanh.

* Trong quá trình thiếu máu cục bộ và tưới máu lại

Khi thiếu máu cục bộ do lòng mạch máu bị hẹp hoặc có cục máu đông, các chất xanthin được tích lũy do tăng thoái hóa ATP và xanthin oxidase được hoạt hóa. Khi có sự tưới máu trở lại, với sự có mặt của oxy, xanthin oxidase xúc tác phản ứng chuyển điện tử từ hypoxanthin và xanthin sang O2 và phản ứng oxy hóa xảy ra rất mạnh, một lượng lớn gốc hình thành lại chuyển thành H2O2, •OH và 1O2.

*1.2.2.2. Nguyên nhân ngoại sinh*

Có rất nhiều tác nhân bên ngoài tạo ra các gốc tự do như: các chất gây ô nhiễm không khí, khói thuốc lá, các chất phóng xạ ion hóa và không ion hóa, thực phẩm, thuốc, các chất hoá học, kim loại nặng như chì, asen, thủy ngân, crôm, các dung môi hữu cơ, thuốc trừ sâu là những nguồn ngoại sinh thường thấy của ROS.

***Phẫu thuật***, dù là hoạt động với mục đích điều trị, song vẫn là một tác động bên ngoài đối với cơ thể nên cũng là một nguyên nhân ngoại sinh (*và có cả cơ chế nội sinh*) tạo ra nhiều gốc tự do và có thể gây ra stress oxy hóa.

***1.2.3. Hệ thống chống oxy hóa của cơ thể***

Các phản ứng oxy hóa rất quan trọng với các sinh vật hiếu khí, tuy nhiên song song với việc tạo ra ROS, cơ thể cũng có cơ chế bảo vệ chống lại tác hại của ROS bằng hệ thống chống oxy hóa, có vai trò khử các chất oxy hóa, gốc tự do gây hại cho tế bào giúp duy trì trạng thái cân bằng nội bào, bảo vệ cơ thể. Hệ thống này bao gồm các chất có bản chất enzyme và không enzyme, có thể là nội sinh hoặc ngoại sinh (cơ thể không tự tổng hợp được) [[30](#_ENREF_30)].

* *Các chất chống oxy hóa nội sinh*.
* Các enzyme: Các tế bào được bảo vệ chống lại các gốc tự do bởi tương tác của một loạt các enzyme chống oxy hóa, bao gồm: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), hệ thống các enzyme glutathione là glutathione peroxidase (GPX) và glutathione-reductase (GR), glutathione S-transferase (GST). Đây được xem là hàng phòng thủ đầu tiên của hệ thống chống oxy hóa. Ngoài ra còn có các enzyme tham gia hệ thống sửa chữa những tổn thương do quá trình oxy hóa gây ra như enzyme phân giải protein là proteinases, protease, và peptidase; enzyme cắt và sữa chữa DNA bị hư hỏng như nucleases và glycosylase.
* Không phải enzyme: Glutathione (GSH), Cysteine, Coenzyme Q (CoQ), Melatonin, axit uric, bilirubin…
* *Các chất chống oxy hóa ngoại sinh*.

Nhóm này bao gồm các vitamin (A, C, E), ubiquinol, các flavonoid.., các khoáng chất như kẽm (Zn), đồng (Cu), mangan (Mn), sắt (Fe), và selen (Se). Các khoáng chất này là thành phần chính của các enzym có chức năng chống oxy hoá như Zn, Mn, và Cu là một thành phần của superoxide dismutase, Fe là một thành phần của catalase.

***1.2.4. Nguyên nhân và Cơ chế bệnh sinh ung thư đại tràng***

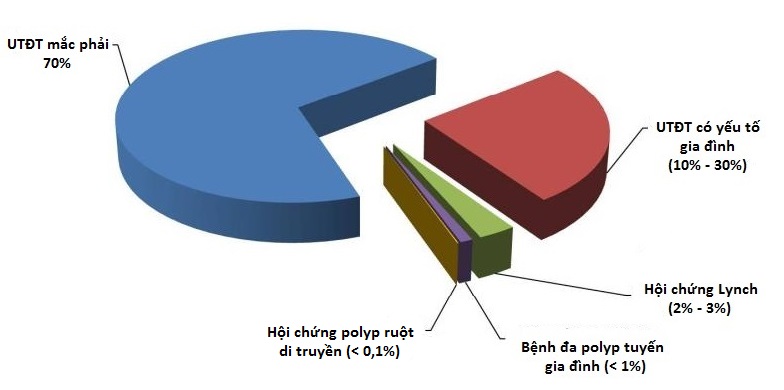
UTĐT là một bệnh lý đa nguyên nhân. Bên cạnh yếu tố như: sự phơi nhiễm với môi trường (*Các bức xạ ion hoá, các chất độc hại .*..), chế độ sinh hoạt (bao gồm *chế độ ăn nhiều mỡ và thịt động vật, ít chất xơ, hút thuốc, uống nhiều rượu, lười tập luyện, béo phì*..), tình trạng viêm nhiễm của đại tràng (*viêm loét đại tràng chảy máu, bệnh Crohn*...) thì yếu tố biến đổi gen (Alteration) là nguyên nhân quan trọng nhất của UTĐT. Có 3 loại gen chính liên quan đến sự phát triển của UTĐT. Đó là:

* Gen sinh ung thư (oncogene): Kras, Braf, C-myc, cyclin D1...
* Gen ức chế khối u (tumor suppressor gene): APC (Adenomatous Polyposis Coli), DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma), p53, 18q Loh…
* Gen sửa chữa ghép cặp không cân xứng (MMR-mismatch repair gene) gồm các gen hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2…

Có 2 loại biến đổi gen trong UTĐT. *Một* là biến đổi gen có yếu tố di

truyền, gia đình và *hai* là biến đổi gen không có yếu tố di truyền. Trong UTĐT,

biến đổi gen có yếu tố di truyền chỉ chiếm 30%, còn lại 70% là biến đổi gen không do yếu tố di truyền, còn gọi là UTĐT mắc phải (sporadic colon cancer) [[34](#_ENREF_34)].Tỷ lệ của từng loại UTĐT theo đặc điểm biến đổi gen được thể hiện ở hình 1.7.



**Hình 1.7.** Tỷ lệ của từng loại ung thư đại tràng theo đặc điểm biến đổi gen

*\* Nguồn: theo Burt R. W. (2000) [*[*34*](#_ENREF_34)*].*

Trong UTĐT quá trình biến đổi từ tế bào biểu mô đại tràng bình thường

sang trạng thái tế bào ung thư rồi tăng sinh hình thành khối u cần sự biếnđổi (*đột biến* hoặc *bất hoạt*) của rất nhiều gen.

Từ năm 1990, Fearon E. R. và cộng sự (CS) đã đề xuất mô hình đột biến đa gen nhiều giai đoạn đối với UTĐT [[35](#_ENREF_35)]. Theo mô hình này, sự kiện UTĐT không phải do biến đổi của một gen cụ thể mà là kết quả của một chuỗi gồm nhiều thay đổi gen khác nhau, có gen tác động ở giai đoạn sớm như đột biến gen APC, Kras và có gen lại tác động ở giai đoạn muộn của quá trình hình thành UTĐT như đột biến gen p53.

Những biến đổi của các gen trong UTĐT diễn ra theo 3 cách: ***một*** là con đường không ổn định về nhiễm sắc thể (Chromosomal Instability - CIN), đó là con đường thay đổi gen thường gặp nhất trong UTĐT, với sự đột biến của các gen như K-Ras, APC, p53, 18q LOH.., ***hai*** là con đường không ổn định vi chuỗi DNA (Microsatellite instability - MSI) do kết quả của sự thay đổi hoạt động gen sửa chữa không phù hợp DNA (Mismatch Repair - MMR) và ***ba*** là con đường methyl hóa phân tử DNA (DNA methylation), còn gọi là con đường CIMP (CpG island methylator phenotype) do quá trình methyl hóa cytosine chủ yếu diễn ra ở đảo CpG, nơi có nhiều cặp nucleotide Cytosine và Guanine. Kết quả của những con đường này là gen hoặc bị đột biến hoặc bị bất hoạt nên mất biểu hiện gen dẫn đến tế bào biểu mô đại tràng rối loạn quá trình phân bào, tăng trưởng, biệt hóa và sinh UTĐT [[36](#_ENREF_36)].

Tuy nhiên, nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh trước đây chưa giải thích được đầy đủ yếu tố nào dẫn đến biến đổi gen, đặc biệt là tỷ lệ lớn của biến đổi gen không do di truyền (hình 1.7), cũng như vai trò của các yếu tố nguy cơ (chế độ ăn, viêm đại tràng mạn tính..) tác động như thế nào để phát sinh ung thư. Hiện nay, với những nghiên cứu sâu hơn về cơ chế phân tử trong UTĐT, chúng ta hiểu rõ hơn những điều này bằng thuyết "stress oxy hóa".

***1.2.5. Vai trò stress oxy hóa trong ung thư đại tràng***

Cũng như đường hô hấp, đường ruột là cơ quan tiếp xúc nhiều nhất với môi trường thông qua quá trình tiêu hóa thức ăn. Đặc biệt, các vi khuẩn chỉ tập trung nhiều ở đại tràng và rất ít ở tiểu tràng, cho nên các tế bào niêm mạc đại tràng thường xuyên tiếp xúc với các hóa chất, các gốc tự do, các chất khí sinh ra trong quá trình lên men như nitơ, hydro, carbon dioxide, methane ...

Để bảo vệ trước các tác hại trên, hệ thống đường ruột cũng phát triển cơ chế chống oxy hóa hữu hiệu. Đầu tiên là các tế bào biểu mô ở niêm mạc ruột của người khỏe mạnh có một lớp chất nhầy được tiết ra rất dày (ở đại tràng loài chuột lớp chất nhầy này dày khoảng 800 *μ*m) và trở thành một rào cản vật lý, hóa học kể cả đối với vi khuẩn [[37](#_ENREF_37)]. Tiếp theo, các tế bào niêm mạc đường ruột cũng được bảo vệ trước sự tấn công của ROS nhờ hệ thống chống oxy hóa có nguồn gốc nội sinh và cả ngoại sinh. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng cho thấy, tình trạng oxy hóa trong đường ruột *gia tăng* liên quan đến các yếu tố nguy cơ của UTĐT như tình trạng viêm loét đại tràng mạn tính, thể trạng béo phì, lười vận động, chế độ ăn nhiều thịt đỏ, hút thuốc lá và lạm dụng rượu [[38](#_ENREF_38)],[[39](#_ENREF_39)].

Mối liên quan giữa viêm đại tràng mạn tính với UTĐT cũng đã được làm rõ hơn với cơ chế stress oxy hóa. Viêm mạn tính là một quá trình viêm kéo dài, đặc trưng với sự xuất hiện tế bào lympho, các tế bào plasma và bạch cầu ái toan, và quá trình tổn thương đồng thời với sửa chữa, tăng sinh phục hồi các mô tại chỗ viêm [[40](#_ENREF_40)]. Viêm cấp tính thường dẫn đến phản ứng miễn dịch có lợi cho cơ thể, nhưng tình trạng viêm mạn tính thường dẫn đến sự thay đổi mô, và có thể dẫn đến ung thư [[41](#_ENREF_41)]. Trong viêm đại tràng mạn tính, phản ứng viêm và các tổn thương stress oxy hóa như tổn thương cacbonyl, màng tế bào (*do quá trình oxy hóa lipid màng*) tạo ra một vòng luẩn quẩn làm nặng thêm tình trạng viêm, gây tổn thương mô dai dẳng và có thể dẫn đến tăng sản, loạn sản rồi ung thư qua quá trình tích lũy các đột biến gen [[42](#_ENREF_42)].

Ngoài ra, quá trình phát triển ung thư diễn ra theo 3 giai đoạn: khởi đầu - thúc đẩy - tiến triển, trong đó giai đoạn khởi đầu là giai đoạn tích lũy các thay đổi gen và giai đoạn tiến triển đặc trưng bởi sự tăng sinh khối u, di căn ung thư [[43](#_ENREF_43)]. Do có thể oxy hóa các phân tử sinh học như oxy hóa DNA, oxy hóa lipid tạo ra các aldehyde có thể tương tác với các gen, gây đột biến hoặc bất hoạt gen và tác động vào con đường tín hiệu tế bào mà ROS có thể tác động đến cả 3 giai đoạn trong quá trình phát triển của bệnh ung thư nói chung [[44](#_ENREF_44)],[[45](#_ENREF_45)]. Đối với UTĐT, một số nghiên cứu cho thấy stress oxy hóa có liên quan đến một số đột biến gen trong nguyên nhân sinh bệnh UTĐT. Khi cơ thể bị stress oxy hóa, sự hình thành các sản phẩm như 8-OHdG (qua quá trình oxy hóa DNA), MDA (qua quá trình oxy hóa lipid) có thể gây đột biến gen mà K-Ras và p53 là các gen mục tiêu của quá trình này [[46](#_ENREF_46)]. Bên cạnh đó, tình trạng stress oxy hóa cũng có thể làm giảm sự biểu hiện và hoạt động của các gen sửa chữa DNA không tương thích MMR thông qua H2O2 [[47](#_ENREF_47)] và làm tăng quá trình methyl hóa DNA, dẫn đến bất hoạt promoter của một số gen như APC [[48](#_ENREF_48)].

Vai trò stress oxy hóa trong cơ chế phân tử của UTĐT cũng được thể hiện qua kết quả các nghiên cứu trên lâm sàng. Nhiều nghiên cứu bệnh - chứng cho thấy ở bệnh nhân UTĐT có sự thay đổi các chỉ số về stress oxy hóa so với nhóm người khỏe mạnh. Mức độ ROS trong máu toàn bộ ở nhóm bệnh nhân UTĐT đã được chứng minh là cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh có cùng độ tuổi và giới tính [[49](#_ENREF_49)]. Các mức độ oxy hóa DNA, oxy hóa lipid, oxy hóa protein được đánh giá qua chỉ số 8-OHdG, MDA, protein cacbonyl đều thấy tăng lên ở bệnh nhân UTĐT so với nhóm chứng, còn các chỉ số phản ánh tình trạng chống oxy hóa như các enzyme SOD, CAT, GSH-Px, GSH, các vitamin A, E, C và β-carotene thì đều thấy giảm đi ở nhóm bệnh khi so với nhóm chứng [[50](#_ENREF_50)],[[51](#_ENREF_51)],[[52](#_ENREF_52)].

Bên cạnh đó, các nghiên cứu trên cũng cho thấy mức độ stress oxy hóa còn có liên quan đến các yếu tố biểu hiện sự tiến triển của UTĐT như: di căn hạch, xâm lấn tĩnh mạch, giai đoạn bệnh...

**1.3. Vai trò Stress oxy hóa trong tái phát ung thư đại tràng sau mổ**

Có rất **nhiều yếu tố** ảnh hưởng đến sự tái phát UTĐT sau mổ như: *Đặc điểm sinh học và mô bệnh học của khối u*, *Điều trị hóa chất sau mổ*, *Kỹ thuật mổ*…,trong đó*Giai đoạn bệnh* là yếu tố quan trọng nhất quyết định đến kết quả sống sót sau điều trị phẫu thuật và cũng là yếu tố ảnh hưởng mạnh mẽ nhất đến tỷ lệ tái phát sau mổ.

Hiện nay, vai trò của khoảng thời gian phẫu thuật trong quá trình phẫu thuật ung thư và ảnh hưởng của nó đối với kết quả ung thư lâu dài của bệnh nhân đang được nhiều nghiên cứu quan tâm. Có nhiều bằng chứng cho thấy tình trạng stress oxy hóa do phẫu thuật tạo điều kiện tích cực cho sự phát triển của các tế bào ung thư còn sót lại sau mổ [[7](#_ENREF_7)],[[8](#_ENREF_8)].

Một số nghiên cứu thực nghiệm trên động vật ủng hộ quan điểm có một mối liên hệ giữa sang chấn trong phẫu thuật và phát triển hay di căn khối u. Nghiên cứu của Lee J-W. và CS (2009) [[53](#_ENREF_53)] đã chứng minh được tác động của phẫu thuật lên sự phát triển của khối u đối với ung thư buồng trứng. Các con chuột được cấy với tế bào ung thư buồng trứng và sau đó tiếp xúc với hoạt động cắt bỏ vú hoặc mở ổ bụng đã tăng đáng kể tốc độ tăng trưởng khối u so với những con chuột chỉ phải gây mê và không can thiệp phẫu thuật. Sự kết hợp giữa chấn thương phẫu thuật và tái phát khối u còn được tìm thấy có mối quan hệ tương quan thuận như trong quan hệ liều - đáp ứng. Trong nghiên cứu của Van den Tol P. M. và CS [[54](#_ENREF_54)], các con chuột được cấy tế bào CC-531 là tế bào ung thư biểu mô đại tràng có độ biệt hóa trung bình vào phúc mạc, sau đó cho tiếp xúc với các mức độ chấn thương phúc mạc khác nhau. Kết quả cho thấy sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của chấn thương trong phẫu thuật có liên quan đến tăng nguy cơ tái phát ung thư đại tràng. Còn trong nghiên cứu của Van der Bij G. J. và CS (2008) [[55](#_ENREF_55)], các con chuột được truyền tế bào ung thư biểu mô đại tràng CC-531 qua tĩnh mạch cửa, kết quả kiểm tra sau đó cho thấy những con chuột trải qua phẫu thuật ổ bụng phát triển di căn gan gấp 4 lần những con chuột chỉ phải gây mê mà không tiến hành phẫu thuật.

Một số nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân UTĐT, tuy không phải trực tiếp, cũng cho kết quả ủng hộ quan điểm sang chấn trong phẫu thuật ảnh hưởng đến kết quả điều trị ung thư. Trong một nghiên cứu so sánh thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giữa phẫu thuật nội soi và mổ mở, những bệnh nhân UTĐT được tiến hành phẫu thuật cắt đại tràng nội soi (được coi là phẫu thuật ít sang chấn hơn so với mổ mở) có tỷ lệ tái phát và di căn ung thư thấp hơn so với bệnh nhân phẫu thuật mở [[56](#_ENREF_56)].

Những nghiên cứu gần đây cũng đã chứng minh các gốc tự do chứa oxy hoạt động ROS và tín hiệu oxy hóa khử (redox signaling) xuất hiện khi phẫu thuật có vai trò thúc đẩy sự phát triển xâm lấn và di căn của tế bào khối u sót lại sau phẫu thuật điều trị UTĐT.

Sang chấn trong phẫu thuật nói chung và phẫu thuật bụng nói riêng đều làm gia tăng ROS dẫn tới cơ thể bị stress oxy hóa. Cũng như chấn thương, dù đã được dùng giảm đau và gây mê để cắt các phản xạ thần kinh, phẫu thuật vẫn là một sang chấn đối với cơ thể và gây ra các phản ứng cấp tính liên quan đến tình trạng kích hoạt các yếu tố viêm, các hóc môn nội tiết, tăng quá trình trao đổi chất và dị hóa, các trung gian miễn dịch để cơ thể sửa chữa hư tổn và liền vết thương. Các phản ứng này tạo ra tình trạng “căng thẳng” cho cơ thể gọi là stress phẫu thuật [[57](#_ENREF_57)]. Nếu tình trạng stress phẫu thuật bị kích hoạt quá mức có thể dẫn đến mất ổn định huyết động, suy giảm chuyển hóa, suy chức năng đa cơ quan và tử vong [[58](#_ENREF_58)]. Để duy trì các phản ứng này, cơ thể cần tiêu tốn năng lượng và oxy, do đó khi cơ thể bị stress phẫu thuật sẽ dẫn đến sự gia tăng các gốc tự do và stress oxy hóa thông qua kích hoạt các enzyme tạo ROS như XO (xanhthine oxidase), Cox (Cyclooxygenase), và đặc biệt là NADPH oxidase (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase) còn gọi là Nox [[59](#_ENREF_59)]. Các nghiên cứu cũng cho thấy ngoài yếu tố *stress phẫu thuật*, phẫu thuật trên ổ bụng còn làm gia tăng gốc tự do và stress oxy hóa thông qua cơ chế tổn thương thiếu máu - tái tưới máu đường ruột (*ischemia-reperfusion injury*) do ảnh hưởng của việc tăng áp lực ổ bụng trong phẫu thuật nội soi, tình trạng phơi nhiễm với không khí phòng mổ trong mổ mở và các thao tác

cơ học trên ruột.

Trong phẫu thuật nội soi việc tăng áp lực ổ bụng bằng khí CO2 gây thiếu máu cơ quan tiêu hóa, sau đó khi áp lực ổ bụng giảm đột ngột dẫn đến hiện tượng tái tưới máu tổ chức, các mô trong ổ bụng có tổn thương thiếu máu - tái tưới máu sẽ xuất hiện sự gia tăng đột ngột các gốc tự do thường là các gốc superoxide và hydroxyl. Sự hình thành các gốc oxy hóa này sau khi tái tưới máu được cho là có nguồn gốc từ các chuỗi vận chuyển điện tử của ty thể, hoạt động chuyển hóa của enzyme XO, các tế bào nội mô được hoạt hóa, các interleukin, prostaglandin và tế bào bạch cầu trung tính [[60](#_ENREF_60)]. Trong phẫu thuật mở vùng bụng, phúc mạc và các tạng trong ổ bụng phải tiếp xúc với không khí phòng mổ là hiện tượng không tránh khỏi. Một nghiên cứu trên chuột cho thấy thời gian phúc mạc tiếp xúc với không khí có tương quan với mức độ viêm đường ruột và stress oxy hóa [[61](#_ENREF_61)]. Bên cạnh đó những sang chấn từ thao tác ruột trong mổ cũng đã được chứng minh làm gia tăng các gốc tự do trên động vật thí nghiệm [[62](#_ENREF_62)].

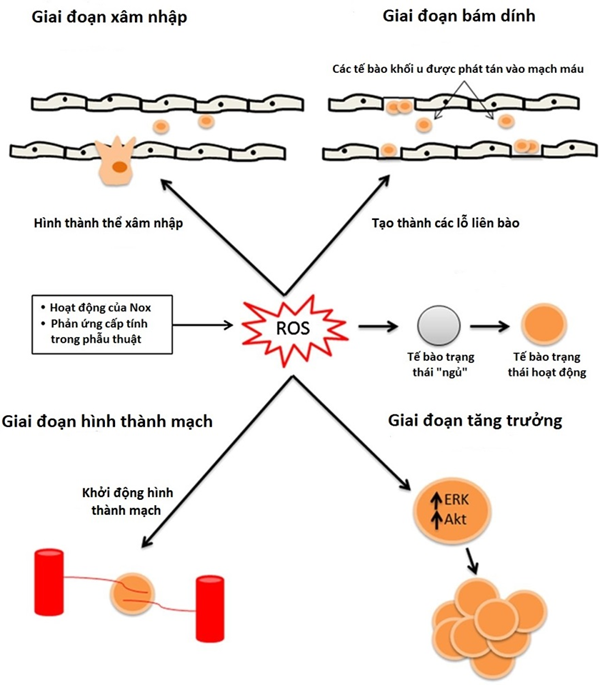
Vậy quá trình ROS sinh ra trong phẫu thuật tác động đến tái phát di căn

sau mổ UTĐT như thế nào? Quá trình tế bào ung thư sót lại sau phẫu thuật phát triển thành di căn ở cơ quan mới thì cần có các hiện tượng sau: tế bào ung thư *hình thành thể xâm nhập* (Invadopodia formation), thoát khỏi mao mạch để *bám dính* vào mô, cơ quan mới (Adhesion), *hình thành mạch máu mới* (Angiogenesis) và tế bào tăng sinh không kiểm soát (Proliferation). ROS có vai trò quan trọng với tất cả các hiện tượng này. Tóm tắt tác động của ROS đến tái phát ung thư thể hiện ở hình 1.8.

*Invadopodia* hay thể xâm nhập là phần màng tế bào ung thư nhô ra chứa rất giàu các sợi actin và các enzyme phân giải protein, có khả năng phân hủy làm thay đổi mạng lưới ngoại bào (extracellular matrix - ECM) từ đó tạo điều kiện cho tế bào ung thư di chuyển, xâm lấn, di căn đến cơ quan mới [[63](#_ENREF_63)]. Các nghiên cứu thực nghiệm chỉ ra rằng ROS và enzyme Nox1 rất cần thiết

cho sự hình thành invadopodia ở tế bào ung thư biểu mô đại tràng [[64](#_ENREF_64)].

*Adhesion* là bước tiếp theo của quá trình xâm lấn tái phát. Đây là quá trình tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật phải vượt qua được hàng rào tế bào nội mô mạch máu để bám dính thành công vào các mô cơ quan mới, mà lớp tế bào nội mạc này rất dễ tổn thương dưới sự tác động của ROS và các gốc tự do chứa nitơ [[65](#_ENREF_65)]. Trong một thực nghiệm trên động vật, Gül N. và CS (2011) chỉ ra rằng sự sản xuất ROS gây ra bởi phẫu thuật đã gây giãn cách lớp lót nội mạc mạch máu ở gan bằng cách làm giảm liên kết chặt chẽ của các protein, tạo ra các lỗ liên bào (*Intercellular gap*). Điều này tạo điều kiện cho tế bào ung thư tiếp xúc với mạng lưới ngoại bào (extracellular matrix - ECM) để bám dính vào mô gan, từ đó phát triển thành khối u di căn ở gan [[66](#_ENREF_66)].



**Hình 1.8.** ROS do phẫu thuật ảnh hưởng đến xâm lấn, di căn ung thư

*\* Nguồn: theo O'Leary D. (2013) [*[*67*](#_ENREF_67)*]*

*Angiogenesis* hay sự hình thành mạch là một quá trình các mạch máu mới được hình thành từ các mạch máu cũ với sự tham gia của các yếu tố tăng trưởng như VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor - yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu), FGF (Fibroblast growth factor - yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi), TGF-β (Transforming Growth Factor beta - yếu tố tăng trưởng chuyển đổi), EGF (Epidermal growth factor - yếu tố tăng trưởng biểu bì). Trong điều kiện sinh lý, quá trình hình thành mạch diễn ra trong việc chữa liền vết thương và tạo thành mô hạt, nhưng trong tiến triển ung thư nói chung và UTĐT nói riêng, đây lại là quá trình cần thiết để khối u phát triển xâm lấn và di căn [[68](#_ENREF_68)]. Trong điều kiện phẫu thuật, cùng với sự kích thích liên tục của các yếu tố gây mạch như VEGF, sự gia tăng ROS do Nox1 sinh ra đã dẫn đến khởi động quá trình hình thành mạch tạo điều kiện cho di căn ung thư phát triển lan rộng ở cơ quan mới [[69](#_ENREF_69)].

Vai trò của ROS trong quá trình phẫu thuật ảnh hưởng đến tái phát ung thư cũng được thể hiện qua nghiên cứu của Nishizaki C. và CS (2011) [[70](#_ENREF_70)]. Trong các ROS, hydrogen peroxide (H2O2) có thời gian bán hủy dài nhất, đóng vai trò là tín hiệu oxy hóa cho nhiều con đường tín hiệu tế bào và có vai trò quan trọng trong quá trình di căn ung thư [[71](#_ENREF_71)]. Catalase là một enzyme xúc tác cho sự phân hủy của hydrogen peroxide. Trong nghiên cứu này, Nishizaki C. và CS đã tiến hành phẫu thuật ổ bụng cho tất cả các con chuột rồi cấy tế bào ung thư đại tràng vào phúc mạc, sau đó chia thành 2 nhóm trong đó một nhóm thì được tiêm dẫn xuất Catalase của người. Kết quả cho thấy những con chuột được sử dụng dẫn chất Catalase có hiện tượng ức chế phát triển di căn tại phúc mạc.

Như vậy, trong khi phẫu thuật là phương pháp chính để điều trị UTĐT, thời kỳ phẫu thuật cũng là thời điểm xuất hiện stress oxy hóa với sự gia tăng ROS và tín hiệu oxy hóa tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển tái phát của các tế bào khối u còn sót lại sau phẫu thuật.

**1.4.** **Chỉ thị sinh học đánh giá tình trạng stress oxy hóa trong phẫu thuật**

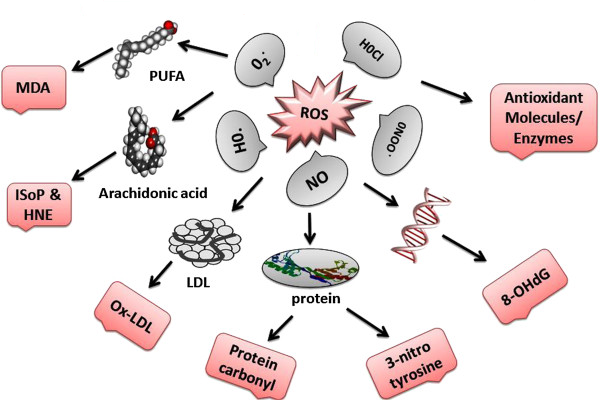
***1.4.1. Các chỉ thị sinh học đánh giá tình trạng stress oxy hóa***

Vì stress oxy hóa là sự mất cân bằng giữa sản sinh các gốc tự do chứa oxy (ROS) và khả năng chống oxy hoá của cơ thể dẫn đến việc ROS dư thừa tấn công các phân tử sinh học nên có nhiều phương pháp để đánh giá tình trạng stress oxy hóa của cơ thể. Phương pháp trực tiếp là định lượng ROS và phương pháp gián tiếp là đánh giá qua đo các chất chuyển hóa ổn định của ROS hoặc các sản phẩm của quá trình ROS tương tác với các phân tử sinh học như lipid, protein, nucleic acid.

Trong cơ thể, khi ROS được sinh ra sẽ rất nhanh chóng phản ứng với các phân tử khác, đặc biệt là với hệ thống chống oxy hóa của cơ thể nên thời gian tồn tại của ROS rất ngắn và nồng độ của chúng nói chung rất thấp. Tuy nhiên, ROS có thể được xác định và phát hiện trực tiếp bằng kỹ thuật quang phổ cộng hưởng spin điện tử (electron spin resonance - ESR). Đây là một kỹ thuật quan trọng để xác định các phân tử hóa học có một hoặc nhiều electron không tương xứng [[72](#_ENREF_72)]. Ngoài kỹ thuật ESR, ROS còn có thể được đo trực tiếp bằng phương pháp phát quang hóa học (Chemiluminescence). Van der Logt E. M. J. và CS (2005) đã sử dụng phương pháp này để đo lượng ROS trong máu bệnh nhân UTĐT, kết quả cho thấy nồng độ ROS ở bệnh nhân UTĐT cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh có cùng độ tuổi và giới tính [[49](#_ENREF_49)].

Tuy nhiên, các kỹ thuật này cần các trang thiết bị đắt tiền nên không có nhiều nghiên cứu trên lâm sàng đánh giá stress oxy hóa bằng đo ROS trực tiếp. Thay vào đó, stress oxy hóa thường được đánh giá gián tiếp qua các chất là sản phẩm của quá trình ROS tương tác với các phân tử sinh học. Một số sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid, protein và DNA được thể hiện ở hình 1.9.

Quá trình oxy hoá đối với protein dẫn đến vô số các sản phẩm phát sinh từ sự thay đổi của một loạt các axit amin. Trong đó, *Protein cacbonyl* đại diện cho một dạng biến đổi protein không thể đảo ngược và đã được chứng minh là có tính hóa học tương đối ổn định phù hợp với mục tiêu đo lường trong phòng thí nghiệm. Ngoài ra, cacbonyl được hình thành sớm trong điều kiện stress oxy hóa và không phải là kết quả của một chất oxy hóa cụ thể, do đó chúng có thể được gọi là dấu hiệu của quá trình oxy hóa protein tổng thể. Protein carbonyl được sử dụng là chất chỉ thị sinh học phổ biến để đánh giá quá trình oxy hóa protein, cũng như tình trạng stress oxy hóa của cơ thể. Chúng có thể được phát hiện trong huyết tương, trong mô, trong các dịch sinh học khác như dịch não tủy bằng nhiều phương pháp khác nhau [[73](#_ENREF_73)].



Hình 1.9. Các sản phẩm của quá trình oxy hóa các phân tử sinh học.

*\* Nguồn: theo Shah D. (2014****)*** *[*[*74*](#_ENREF_74)*]*

Các acid nucleic như DNA, RNA cũng là một mục tiêu tấn công của ROS, dẫn đến tổn thương DNA, RNA oxy hóa. ROS có khả năng phản ứng với các base của phân tử DNA, RNA (oxy hóa thymine, oxy hóa cytosine, oxy hóa adenine và oxy hóa guanine), tạo ra các sản phẩm mới có thể dẫn đến các đột biến làm thay đổi trình tự DNA và RNA. Hiện nay, người ta đã xác định được hàng trăm loại tổn thương DNA oxy hóa gây ra do ROS [[75](#_ENREF_75)], trong số này, 8-hydroxy-2’deoxyguanosine (8-OHdG) được hình thành do gốc hydroxyl phản ứng với base guanine là một sản phẩm chiếm ưu thế và có giá trị như là một dấu ấn sinh học được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu để đánh giá tổn thương oxy hóa DNA [[76](#_ENREF_76)].

Lipid phân cực ở dưới dạng phospholipid là thành phần cấu tạo chính của màng tế bào và bào quan, chứa nhiều các axit béo chưa bão hòa có nhiều liên kết đôi (polyunsaturated fatty acids - PUFA, Arachidonic acid). ROS dễ dàng oxy hóa các axit béo này bằng cách tấn công vào vị trí có chứa nối đôi **C=C** và kích hoạt một phản ứng dây chuyền của các gốc tự do gồm: gốc lipid alkyl (L●), gốc lipid peroxyl (LOO●). Phản ứng oxy hóa dây chuyền này, được gọi là quá trình peroxy hóa lipid, tạo ra hai hiệu ứng sinh học lớn. *Thứ nhất* là trực tiếp làm tổn thương, tăng tính thấm màng tế bào và *thứ hai* là tạo ra hàng loạt các sản phẩm phụ là các aldehyde, alkane, isoprostane, ketone, alcohol và furane dưới các điều kiện phản ứng khác nhau. Trong đó, các sản phẩm phụ là aldehyde bao gồm Malondialdehyde (MDA), 4-hydroxynonenal (HNE), acrolein và một số aldehyde độc hại khác. Các sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid còn đặc biệt được chú ý bởi chúng là các sản phẩm hoạt động, có thời gian bán hủy kéo dài, có khả năng khuếch tán qua màng tế bào và có thể phản ứng với các đại phân tử sinh học như ADN, Protein, và trong số này MDA, HNE, 8-isoprostane thường được sử dụng nhiều nhất để đánh giá tình trạng stress oxy hóa [[44](#_ENREF_44)],[[77](#_ENREF_77)].

Hệ thống chống oxy hóa của cơ thể bao gồm các chất có bản chất enzyme như: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx)… và không phải enzyme như Glutathione (GSH), Cysteine… có nhiệm vụ phản ứng hoặc xúc tác phản ứng để loại bỏ các gốc tự do [[30](#_ENREF_30)]. Do vậy, việc xác định nồng độ các chất này cũng là một chỉ số hữu ích về tình trạng và đặc biệt là *cơ chế* dẫn tới stress oxy hóa ở người [[78](#_ENREF_78)].

Như vậy, dựa vào các chất là sản phẩm chuyển hóa của quá trình ROS tương tác với các phân tử sinh học trong cơ thể, chúng ta có rất nhiều chỉ thị sinh học để đánh giá tình trạng stress oxy hóa. Trong một nghiên cứu so sánh các chất chỉ thị khác nhau trên động vật thực nghiệm được gây stress oxy hóa bằng CCl4 (Carbon tetrachloride), kết quả MDA và isoprotane phản ánh tốt nhất tình trạng stress oxy hóa [[79](#_ENREF_79)]. Tuy nhiên, theo Frijhoff J. và CS (2015), rất khó để xác định một chỉ thị sinh học duy nhất cho stress oxy hóa. Việc lựa chọn chỉ thị sinh học nào để đánh giá tình trạng stress oxy hóa trên lâm sàng tùy thuộc vào mục đích của từng nghiên cứu, khả năng đo lường của phòng thí nghiệm và bệnh phẩm sinh học nào để tiến hành xét nghiệm [[80](#_ENREF_80)]. Chẳng hạn như trong các nghiên cứu, tình trạng oxy hóa DNA được đánh giá qua sản phẩm chuyển hóa của quá trình oxy hóa DNA là 8-OHdG bằng cách phân lập tế bào bạch cầu từ máu để thu lấy DNA, tuy nhiên những thay đổi của DNA ở bạch cầu có thể không phản ánh được tình trạng oxy hóa DNA ở các mô khác [[76](#_ENREF_76)].

***1.4.2. Các chỉ thị sinh học đánh giá tình trạng stress oxy hóa trong phẫu thuật***

Đối với mục đích tìm hiểu tình trạng stress oxy hóa phát sinh trong phẫu thuật, phương pháp đánh giá stress oxy hóa trong các nghiên cứu rất đa dạng. Brown R. H. và CS (2009) sử dụng ethane, một alkane dễ bay hơi là sản phẩm ổn định của quá trình oxy hóa lipid, được đo trong khí thở để ước lượng tình trạng stress oxy hoá trong một số loại phẫu thuật [[81](#_ENREF_81)], Marczin N. (2005) lại tiến hành đo nồng độ của nitric oxide (NO) trong khí thở để coi là bằng chứng cho stress oxy hóa trong phẫu thuật phổi [[82](#_ENREF_82)]. Trong một nghiên cứu khác, Fleischman E. và CS (2007) tiến hành đo áp suất oxy mô dưới da (subcutaneous tissue oxygen tension - PsqO2), qua một máy đo có điện cực đặt dưới da cánh tay phải của bệnh nhân, để đánh giá stress oxy hóa trong quá trình phẫu thuật cắt bỏ đại tràng [[83](#_ENREF_83)].

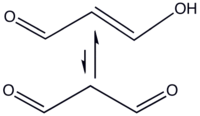
Ngoài một số nghiên cứu trên, hầu hết các nghiên cứu về stress oxy hóa trong phẫu thuật nói chung và phẫu thuật bụng đều chọn ***máu*** là mẫu sinh học để tiến hành các xét nghiệm đánh giá tình trạng stress oxy hóa. Trong nghiên cứu của Tsuchiya M. và CS (2008), tình trạng stress oxy hóa được đánh giá qua chỉ số hydroperoxide hữu cơ (là các sản phẩm oxy hóa trung gian của lipid, peptide và axit amin) trong máu, chỉ số này được xác định bằng test d-ROM (derivatives reactive oxygen metabolites) [[84](#_ENREF_84)], một số nghiên cứu khác thì sử dụng chỉ số TOS (total oxidant status) là tổng số chất oxy hóa trong máu để đánh giá stress oxy hóa [[85](#_ENREF_85)]. Trong nghiên cứu của Pappas-Gogos G. và CS (2013), tình trạng stress oxy hóa được đánh giá bằng các sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid là 8-Isoprotanes, oxy hóa protein là Protein carbonyl và oxy hóa RNA là 8-OHG (8-hydroxyguanine). Tác giả nhận thấy 8-Isoprotanes thể hiện có độ nhạy hơn so với các sản phẩm khác trong đánh giá stress oxy hóa, bởi vì các lipid của màng tế bào chính là các phân tử tham gia sớm vào phản ứng với các gốc tự do, trong khi oxy hóa protein và axit nucleic xảy ra vào một khoảng thời gian sau đó [[86](#_ENREF_86)].

Tuy nhiên, các chỉ số trong các nghiên cứu nêu trên yêu cầu về phòng thí nghiệm cần có trang thiết bị đặc biệt hoặc thủ tục phân tích phức tạp và chi phí tốn kém nên không được sử dụng nhiều trong các nghiên cứu khác. Chất chỉ thị sinh học phổ biến và được áp dụng rộng rãi nhất trong các nghiên cứu lâm sàng về stress oxy hóa trong phẫu thuật bụng vẫn là sản phẩm MDA của quá trình oxy hóa lipid [[9](#_ENREF_9)].

***1.4.3. Chỉ thị sinh học MDA và phương pháp xác định MDA***

Malondialdehyde (MDA) là một phân tử có khối lượng thấp (M=72.07 g.mol-1), công thức phân tử là C3H4O2, công thức cấu tạo có 2 nhóm aldehyde ở vị trí C1 và C3 (hình 1.10) và là một acid yếu (pKa = 4.46) [[87](#_ENREF_87)].

MDA là sản phẩm chủ yếu nhất của quá trình oxy hóa lipid và còn có thể phản ứng với phân tử DNA bằng cách kết hợp với dG (Deoxyguanosine), dA (Deoxyadenosine) và dC (Deoxycytidine) hình thành các sản phẩm cộng M1G, M1A và M1C tương ứng và gây đột biến gen [[44](#_ENREF_44)]. MDA có thể phát hiện được trong nhiều mẫu sinh học khác nhau như máu, mô, nước tiểu hay trong hơi thở. Chính vì vậy, so với HNE, 8-Isoprotane (đều là các sản phẩm quá trình oxy hóa lipid) thì MDA được sử dụng phổ biến hơn trong nhiều nghiên cứu như một chất chỉ thị sinh học cho việc đánh giá tình trạng stress oxy hóa [[10](#_ENREF_10)].



**Hình 1.10.** Công thức cấu tạo của MDA

*\* Nguồn: theo Guéraud F. [*[*77*](#_ENREF_77)*]*

Có nhiều phương pháp để định lượng MDA, có thể chia thành hai nhóm chính là phương pháp định lượng trực tiếp hoặc định lượng thông qua các dẫn xuất của MDA với các chất khác (bảng 1.6) [[87](#_ENREF_87)].

Các phương pháp định lượng MDA trực tiếp đều dựa trên nguyên lý kết hợp phương pháp *sắc kí lỏng hiệu năng cao* (HPLC - High-performance liquid chromatography) với đo quang phổ tử ngoại, ngoài ra có thể sử dụng thêm các phương pháp làm sạch mẫu trước khi chạy sắc ký như: lọc gel, siêu lọc và chưng cất. Đây là phương pháp định lượng MDA có độ nhạy và đặc hiệu cao nhưng đòi hỏi phải có các thiết bị HPLC với đầu dò có độ nhạy cao, thời gian chạy sắc ký có thể kéo dài, thích hợp với có cùng lúc lượng mẫu lớn.

Phương pháp định lượng MDA gián tiếp là phương pháp xác định MDA thông qua định lượng các dẫn xuất của MDA có khả năng phát huỳnh quang, tạo màu, hấp thụ tia tử ngoại hay sản phẩm khí. Trong đó, phương pháp được sử dụng nhiều nhất để phát hiện MDA là thông qua chất TBA phản ứng (Thiobarbituric acid reactive substances - TBARS), sản phẩm của phản ứng MDA với acid thiobarbituric (TBA). Việc đo TBARS bằng phương pháp quang phổ rất đơn giản, chi phí thấp, tiện lợi và có thể thực hiện được ngay trên nhiều mẫu sinh học khác nhau.

**Bảng 1.6.** Một số phương pháp định lượng MDA

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Loại phương pháp** | | **Chất phân tích** | **Cách phân tách hoặc thu nhận chất** | **Cách phát hiện, định lượng** |
| **Định lượng trực tiếp** | | MDA | Sắc kí lọc gel | Đo quang phổ  tử ngoại |
| Chưng cất bằng hơi nước sau đó dùng HPLC đảo pha |
| Siêu lọc sau đó dùng sắc kí lọc gel HPLC |
| Sắc kí bắt cặp ion HPLC |
| Siêu lọc sau đó dùng sắc kí bắt cặp ion HPLC |
| **Định lượng thông qua dẫn xuất** | Chất huỳnh quang | 1-Amino-3-imino-  Propenes | Chiết bằng dung môi | Đo quang phổ huỳnh quang |
| 1-Dansyl-pyrazole | Chiết bằng dung môi sau đó dùng sắc kí thường HPLC | Đo quang phổ huỳnh quang |
| MDA-dianils | Chiết bằng dung môi | Đo quang phổ huỳnh quang |
| Chất màu | Sản phẩm cộng MDA vàTBA | Chiết bằng dung môi | Đo quang phổ khả kiến |
| Sắc kí bản mỏng |
| Sắc kí pha lỏng |
| Sắc kí cột lọc gel |
| Sắc kí cột Nhôm oxide |
| Chiết bằng dung môi rồi dùng sắc kí pha đảo HPLC |
| Sắc kí bắt cặp ion HPLC |
| Hấp thụ tia tử ngoại | 1-(2,4-Dinitro  phenyl)pyrazole | Chiết bằng dung môi + HPLC đảo pha | Đo quang phổ  tử ngoại |
| Các chất dễ bay hơi ổn định | MDA-tetramethyl-  acetal | Sắc kí khí | Máy dò ion hóa |
| MDA bis-1,3-dioxane | Sắc kí khí | Máy dò ion hóa |
| 1-Methylpyrazole | Chiết bằng dung môi rồi dùng sắc kí khí mao dẫn | Máy dò ion hóa |
| 2-(Pyrazol-1'-yl)-benzothiazole | Chiết bằng dung môi rồi dùng sắc kí khí | Máy dò  Nitro-phospho |
| MDA-pentafluoro- phenylhydrazine | Chiết bằng dung môi rồi dùng sắc kí khí | Máy dò bắt  điện tử |
| *\* Nguồn: theo Janero D. R. (1990) [*[*87*](#_ENREF_87)*]* | | | | |

**1.5. Các nghiên cứu về Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng trên thế giới và trong nước**

***1.5.1. Các nghiên cứu đánh giá Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng***

MDA một chỉ số thường dùng để đánh giá tình trạng stress oxy hóa cũng được nhiều nghiên cứu đánh giá trên đối tượng UTĐT. MDA đã được định lượng trong huyết thanh, huyết tương, hồng cầu, nước tiểu và mô đại tràng để tiến hành so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân UTĐT và nhóm chứng là người khỏe mạnh.

Trong nghiên cứu của Dusak A. và CS (2017), tác giả so sánh 25 trường hợp UTĐT với 25 trường hợp người khỏe mạnh kết quả thấy MDA huyết thanh ở nhóm UTĐT tăng so với nhóm chứng [[88](#_ENREF_88)]. Nghiên cứu của Mahmood N. A. (2010) thì định lượng MDA trong huyết tương khi so sánh giữa 40 bệnh nhân UTĐT với 20 người khỏe mạnh cho thấy MDA huyết tương tăng cao ở nhóm bị bệnh [[89](#_ENREF_89)]. Chandramathi S. và CS (2009) định lượng MDA trong nước tiểu và khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng với nhóm người khỏe mạnh cũng cho thấy sự gia tăng MDA ở nhóm bệnh [[90](#_ENREF_90)]. Upadhya S. và CS (2004) định lượng MDA trong hồng cầu so sánh nhóm UTĐT gồm 17 bệnh nhân và nhóm 20 người khỏe mạnh, kết quả cho thấy MDA hồng cầu ở nhóm bệnh UTĐT cũng có sự khác biệt so với nhóm chứng [[91](#_ENREF_91)].

So sánh chỉ số MDA giữa mô lành đại tràng và mô u ở bệnh nhân UTĐT cũng được nhiều nghiên cứu thực hiện. Kết quả các nghiên cứu của Hendrickse C. và CS (1994) [[92](#_ENREF_92)], Skrzydlewska E. và CS (2005) [[50](#_ENREF_50)], Veljković A. và CS (2016) [[52](#_ENREF_52)] đều cho thấy MDA ở mô u cao hơn so với mô lành đại tràng.

Nhiều nghiên cứu cũng tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số MDA với các yếu tố bệnh học trong UTĐT. Lauschke H. và CS (2002) tìm thấy có mối tương quan giữa chỉ số MDA trong máu với nồng độ *CEA trước mổ* và chỉ số MDA tăng lên trong tình trạng khối u có *di căn hạch*, và có *độ xâm lấn* sâu hơn [[93](#_ENREF_93)]. Yücel A. F. và CS (2012) khảo sát thấy giá trị MDA huyết tương có liên quan với yếu tố *giai đoạn bệnh*, *kích thước khối u* của bệnh nhân ung thư đại trực tràng [[94](#_ENREF_94)]. Gerber M. và CS (1996) thì thấy mối liên quan MDA trong máu với các yếu tố *kích thước khối u*, *di căn hạch*, *di căn xa* [[95](#_ENREF_95)]. Skrzydlewska E. và CS (2005) thấy MDA ở mô u liên quan với yếu tố *giai đoạn bệnh* trong ung thư đại trực tràng [[50](#_ENREF_50)].

Cũng như các nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng các gốc tự do như O2- OH•, H2O2 trong UTĐT [[96](#_ENREF_96)] [[97](#_ENREF_97)], kết quả các nghiên cứu trên cũng đều cho thấy hàm lượng MDA tăng ở khối u và ở người bệnh UTĐT. Ngoài ra, so với người khỏe mạnh, hàm lượng MDA ở bệnh nhân UTĐT còn tăng ở mọi giai đoạn bệnh, kể cả độ xâm lấn pT1 và pT2. Chính vì vậy, Lauschke H. và CS đã đề xuất MDA có thể trở thành một dấu ấn sinh học cho chẩn đoán UTĐT [[93](#_ENREF_93)]. Tuy nhiên, cho đến nay các nghiên cứu mới dừng lại ở kết quả xác nhận MDA có mối liên quan và có tiềm năng để trở thành dấu ấn sinh học cho UTĐT. Hiện tại, chúng tôi chưa thấy nghiên cứu nào đưa ra được kết quả về độ nhạy, độ đặc hiệu hay một giá trị ngưỡng (cut-off) về hàm lượng MDA để chẩn đoán UTĐT.

***1.5.2. Các nghiên cứu đánh giá Malondialdehyde sau phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng***

Sự thay đổi stress oxy hóa đã được nghiên cứu sau phẫu thuật ung thư phổi [[98](#_ENREF_98)], phẫu thuật ung thư vú [[99](#_ENREF_99)] và sau phẫu thuật UTĐT. Nghiên cứu của Di Giacomo C. và CS (2003) chỉ cho biết sau phẫu thuật UTĐT tình trạng stress oxy hóa đã được cải thiện [[100](#_ENREF_100)]. Trong nghiên cứu của Lauschke H. và CS (2002) thì chi tiết hơn, stress oxy hóa sau phẫu thuật điều trị cho ung thư đại trực tràng tại mọi thời điểm sau phẫu thuật đều cao hơn so với nhóm chứng được tiến hành phẫu thuật ổ bụng với bệnh lý không phải ung thư và sau một năm thì mức stress oxy hóa thấp hơn so với khi trước mổ [[93](#_ENREF_93)]. Trong nghiên cứu của Surinenaite B. và CS (2009), mức stress oxy hóa sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng giảm đáng kể ở những bệnh nhân ung thư giai đoạn II vào ngày thứ 7 và ngày thứ 14 sau phẫu thuật so với trước phẫu thuật và chỉ giảm vào ngày thứ 14 sau phẫu thuật đối với bệnh nhân ung thư giai đoạn III [[101](#_ENREF_101)]. Đặc biệt, trong nghiên cứu của Pappas-Gogos G. và CS (2013), ngay sau phẫu thuật cắt đoạn đại tràng điều trị UTĐT thì stress oxy hóa tại các thời điểm đều giảm so với trước phẫu thuật nhưng tăng cao nhất là tại thời điểm 5 phút ngay sau bắt đầu phẫu thuật [[86](#_ENREF_86)].

Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến sự gia tăng stress oxy hóa sau phẫu thuật điều trị UTĐT cũng được nghiên cứu quan tâm. Nghiên cứu của García-de-la-Asunción J. và CS (2011), cho thấy trong phẫu thuật UTĐT những bệnh nhân được thở hỗn hợp khí có nồng độ oxy cao (FiO2) thì có tác dụng làm giảm stress oxy hóa trong phẫu thuật [[102](#_ENREF_102)]. Vai trò của truyền máu trong phẫu thuật cũng được xem xét trong nghiên cứu của Surinenaite B. (2009), nhưng kết quả vẫn còn chưa rõ ràng [[101](#_ENREF_101)].

Vai trò của phẫu thuật nội soi trong điều trị UTĐT cũng được tìm hiểu, nghiên cứu của Madsen M. T. và CS (2012) cho thấy phẫu thuật cắt đoạn đại tràng sigma giữa nội soi và mổ mở không thấy có sự khác biệt về stress oxy hóa [[103](#_ENREF_103)], nhưng đối tượng của nghiên cứu này bao gồm cả bệnh nhân ung thư và không ung thư. Còn trong nghiên cứu ngẫu nhiên đối với ung thư đại trực tràng của Pappas-Gogos G. và CS (2013), stress oxy hóa trong phẫu thuật nội soi thấp hơn đáng kể so với mổ mở [[86](#_ENREF_86)].

Tìm hiểu về giá trị của hàm lượng MDA trong theo dõi kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn UTĐT cũng được nhiều nghiên cứu quan tâm. Theo Farias I. L. và CS (2011) [[104](#_ENREF_104)] thì MDA có thể có giá trị trong tiên lượng bệnh nhân UTĐT, nhưng trong nghiên cứu của Leung E. Y. và CS (2008) [[105](#_ENREF_105)] thì không thấy mối liên quan giữa MDA với thời gian sống sót sau mổ.

Vai trò của stress oxy hóa phát sinh trong quá trình phẫu thuật đối với tái phát UTĐT sau mổ đã được nhiều nghiên cứu thực hiện trên động vật, nhưng cho đến nay, vấn đề tìm hiểu sự thay đổi MDA trong phẫu thuật với tình trạng tái phát, di căn sau mổ trên đối tượng là người bệnh UTĐT thì chưa có nghiên cứu nào công bố.

***1.5.3. Các nghiên cứu trong nước***

Ở trong nước, đã có những nghiên cứu đánh giá tình trạng stress oxy hóa bằng chỉ số MDA trong một số bệnh lý ung thư khác nhau, tuy số lượng còn khiêm tốn.

Trong nghiên cứu của Khổng Thị Hồng và CS (2005), chỉ số MDA trong máu của bệnh nhân ung thư cổ tử cung cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh, chỉ số này có liên quan đến yếu tố *giai đoạn bệnh* và sau xạ trị chỉ số này tăng lên có ý nghĩa so với trước khi xạ trị [[106](#_ENREF_106)]. Tương tự, Lê Thị Hương Lan và CS (2007) đánh giá tình trạng stress oxy hóa bằng chỉ số MDA trên đối tượng bệnh nhân ung thư vòm họng, kết quả cho thấy chỉ số MDA ở bệnh nhân ung thư vòm họng cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh và chỉ số này cũng tăng lên sau xạ trị [[107](#_ENREF_107)].

Đối với riêng UTĐT, theo hiểu biết của chúng tôi, cho tới nay vẫn chưa có nghiên cứu nào tìm hiểu về sự thay đổi stress oxy hóa trước và sau điều trị phẫu thuật triệt căn.

**CHƯƠNG 2**

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Là **74** bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định UTĐT, điều trị nội trú tại khoa Phẫu thuật Bụng - Bệnh viện Quân Y 103, được tiến hành điều trị phẫu thuật triệt căn từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 1 năm 2017 (*phục vụ xác định mục tiêu 1*). Trong đó, có **60** BN đủ kết quả xét nghiệm chỉ số MDA hồng cầu tại 4 thời điểm trước và sau phẫu thuật triệt căn (*phục vụ xác định mục tiêu 2*).

***2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn***

- Tiêu chuẩn xác định khối u thuộc đại tràng: Áp dụng phân loại quốc tế về bệnh ung thư, ấn bản lần 3 ICD-O-3 (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition) của Tổ chức Y tế Thế giới, vị trí khối u trong UTĐT được xác định từ manh tràng đến hết đại tràng sigma, phía trên điểm nối giữa sigma và trực tràng (rectosigmoid junction). Trong nghiên cứu này, khối u được xác định là của đại tràng với vị trí khối u cách bờ hậu môn trong biên bản nội soi đại tràng 15 cm [[108](#_ENREF_108)].

- BN UTĐT ở các giai đoạn I, II, III. Có kết quả giải phẫu bệnh về hình thái tế bào khối u là ung thư biểu mô tuyến đại tràng (adenocarcinoma).

- Tiến hành phẫu thuật triệt căn cắt được khối u ở đại tràng theo đúng quy trình phẫu thuật cho UTĐT của khoa Phẫu thuật Bụng - Bệnh viện Quân Y 103, có biên bản phẫu thuật mô tả chi tiết tổn thương, kỹ thuật.

- Tuân thủ đúng quy trình điều trị, điều dưỡng trước, trong và sau phẫu thuật, có đầy đủ hồ sơ bệnh án và tự nguyện đồng ý cho mẫu bệnh phẩm nghiên cứu (phụ lục 1).

***2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ***

- Bệnh nhân UTĐT tái phát, thứ phát do ung thư từ cơ quan khác di căn đến.

- Bệnh nhân UTĐT đã điều trị hóa chất, tia xạ trước mổ.

- Bệnh nhân phải tiến hành phẫu thuật cấp cứu.

- Bệnh nhân có các bệnh lý toàn thân kết hợp (đái tháo đường, tim mạch, bệnh hệ thống…) tiền sử hút thuốc, chỉ số khối cơ thể >30.

***2.1.3. Địa điểm tiến hành nghiên cứu***

Nghiên cứu các chỉ tiêu về lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, phẫu thuật được thực hiện tại Bệnh viện Quân Y 103.

Nghiên cứu về chỉ tiêu MDA được đo trên bệnh phẩm máu và bệnh phẩm mô, được thực hiện tại phòng Proteomics và Sinh học Cấu trúc thuộc Phòng thí nghiệm Trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein; Phòng thí nghiệm Sinh học người, Bộ môn Sinh lý học và Sinh học người, Khoa Sinh học, Trường đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

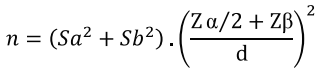
**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

***2.2.1. Thiết kế nghiên cứu***

Tiến cứu, mô tả cắt ngang không đối chứng, có so sánh trước sau.

***2.2.2. Cỡ mẫu***

Với mục tiêu là so sánh hàm lượng MDA ở mô u và mô đại tràng cách khối u ≥ 5cm và khảo sát sự biến đổi của MDA hồng cầu máu ngoại vi trước và sau phẫu thuật nên chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu theo Miot H. A. (2011) [[109](#_ENREF_109)] như sau:



Trong đó *n*: cỡ mẫu tối thiểu.

Zα/2 và Zβ phụ thuộc độ tin cậy α, β. Với nghiên cứu này, chúng tôi chọn α = 0,05; β = 0,1 thì *(*Z α/2 + Zβ*)²* = 10,5. *Sa, Sb* là độ lệch chuẩn của biến theo từng nhóm, *d* là sự chênh lệch giữa các giá trị trung bình. Qua tham khảo nghiên cứu của Upadhya S. và CS (2004) [[91](#_ENREF_91)] (là một nghiên cứu so sánh hàm lượng MDA hồng cầu giữa hai nhóm ung thư đại trực tràng và người khỏe mạnh) có giá trị *Sa* = 3,4; *Sb* = 5,9; *d* = 2,9.

Thay vào công thức trên:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| n = (3,42 + 5,92) | 10,5 | = 57,89 |
| 2,9² |

Như vậy, cỡ mẫu dự kiến tối thiểu là 58 bệnh nhân.

***2.2.3. Phương pháp phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng***

Các bệnh nhân mổ nội soi hay mổ mở đều được tiến hành phẫu thuật triệt căn theo đúng quy trình phẫu thuật cho UTĐT tại Khoa Phẫu thuật Bụng, Bệnh viện Quân Y 103 như sau:

*\* Trước mổ*

* Tất cả các bệnh nhân được chuẩn bị đại tràng trước mổ bằng phương pháp thụt tháo rửa sạch đại tràng và được uống thuốc xổ Fleet Phospho Soda của nhà sản xuất FLEET (SERONO) vào buổi sáng trước khi phẫu thuật.
* Dùng kháng sinh đường ruột kết hợp Flagyl và Biseptol 5 - 7 ngày trước mổ. Ăn lỏng 5-7 ngày trước mổ. Những BN có thể trạng yếu được nuôi dưỡng thêm bằng đường tĩnh mạch với dung dịch điện giải, đường, đạm, mỡ, truyền máu trước mổ. Nhịn ăn trước mổ ít nhất 6 giờ.

*\* Vô cảm*

* Các BN được gây mê nội khí quản và giãn cơ hoàn toàn trong quá trình thực hiện phẫu thuật.
* Bệnh nhân được khởi mê với propofol (3-4 mg/kg), fentanyl (1.5 lg/kg). Sau khi đặt nội khí quản, tất cả các bệnh nhân được thở máy với hỗn

hợp không khí chứa 30% O2 và duy trì mê bằng Sevoflurane (1-2%).

*\* Các bước tiến hành kỹ thuật*

* **Thì 1**: rạch da mở thành bụng để vào ổ bụng
* Đối với bệnh nhân được phẫu thuật nội soi, CO2 được bơm vào ổ bụng và duy trì áp lực 10-12 mmHg trong suốt quá trình phẫu thuật. Các dụng cụ nội soi được đưa vào ổ bụng qua bốn vị trí rạch nhỏ trên thành bụng, các bệnh phẩm chứa khối u được đưa ra khỏi thành bụng qua một vết rạch nhỏ dài

khoảng 5cm.

* Với các bệnh nhân mổ mở được rạch vết mổ dài khoảng 20-25cm trên thành bụng.
* **Thì 2**: kiểm tra tổn thương.
* Quan sát kiểm tra sờ nắn toàn bộ đại tràng, trực tràng và các tạng khác trong ổ bụng như ruột non, mạc nối lớn, gan, dạ dày, lách, tụy, thận, phúc mạc và các tạng trong chậu hông bé như buồng trứng, bàng quang...
* Xác định vị trí u cũng như kích thước, tính chất, độ di động.
* Xác định độ xâm lấn: Có thể đánh giá sơ bộ sự xâm lấn của u ra thanh mạc, với hình ảnh khối u bạc màu, loang lổ, bề mặt mất độ trơn bóng, nhăn nhúm, hoặc dính vào tổ chức, cơ quan lân cận: gan, tá tràng, thận, niệu quản... làm cho vùng xâm lấn dày lên và cứng chắc.
* Đánh giá tình trạng di căn hạch vùng: Quan sát, sờ nắn để phát hiện các hạch di căn với đặc điểm cứng, màu đen, xù xì và liên kết với nhau thành chùm ở cạnh ĐT, dọc theo các động mạch nuôi dưỡng và các hạch ở khu vực khác.
* Đánh giá tình trạng di căn xa: Bằng tay và mắt thường có thể phát hiện những khối di căn ở gan và các tạng khác trong ổ bụng như dạ dày, khối tá tụy, thận, phúc mạc, buồng trứng... để dự kiến phương pháp phẫu thuật.
* **Thì 3**: cắt đoạn đại tràng có khối u, vét hạch và phục hồi lưu thông.
* Làm di động đoạn đại tràng có khối u dự định cắt bỏ bằng cách rạch, cắt lớp phúc mạc thành và mạc Toldt, nếu cần hạ thấp đại tràng góc gan, góc lách bằng cách cắt đứt các dây chằng nối đại tràng với gan, túi mật, lách hay cơ hoành.
* Phẫu tích các mạch máu của đại tràng có khối u, thắt và cắt các mạch máu sát gốc phân chia để lấy bỏ tối đa các nhóm hạch bạch huyết khu vực hạch và mạc treo tương ứng.
* Cắt đứt đôi đại tràng phía trên và dưới cách khối u ít nhất 8cm (có thể là hồi tràng trong cắt đại tràng phải), phải quan sát kỹ để chọn vùng tổ

chức còn mạch máu nuôi dưỡng tốt, ruột còn hồng hào.

* Tiến hành nối hai đầu đoạn ruột phục hồi lưu thông đại tràng.
* Phương pháp cắt đại tràng cụ thể sẽ tùy thuộc vào vị trí của khối u.
* Đối với các khối u ở manh tràng và ĐT lên thì cắt các động mạch hồi kết tràng, ĐT phải, nhánh phải của động mạch ĐT giữa. Đối với các khối u ở ĐT góc gan và nửa phải ĐTN thì cắt các động mạch hồi kết tràng, ĐT phải, ĐT giữa. Đối với các khối u ở ĐT góc lách, nửa trái ĐT ngang thì cắt nhánh trái động mạch ĐT giữa, động mạch ĐT trái. Đối với khối u ở ĐT xuống thì cắt động mạch ĐT trái, nhánh của động mạch sigma hoặc cắt động mạch mạc treo tràng dưới (cắt nửa ĐT trái). Đối với khối u ở ĐT sigma thì cắt động mạch sigma.
* Song song với cắt bỏ các động mạch tận gốc, lấy bỏ hệ thống bạch huyết, mạc treo tương ứng.
* Trường hợp có nhiều khối u, khối u kết hợp đa polyp, tiến hành cắt toàn bộ ĐT.
* Nếu có nghi ngờ di căn ngoài phạm vi mạc treo phẫu thuật thì tiến hành mở rộng phẫu thuật cắt bỏ mô, cơ quan nghi ngời di căn (cắt buồng trứng, tử cung …)
* Đối với các trường hợp khối u có xâm lấn đến các tạng và tổ chức xung quanh nhưng thể trạng BN tốt, điều kiện cho phép, có thể kết hợp phẫu thuật cắt bỏ tạng hoặc tổ chức cơ quan bị xâm lấn. Có thể tiến hành cắt bỏ khối u kết hợp cắt bỏ các tạng, cơ quan bị xâm lấn và phục hồi lưu thông trong cùng *một thì* mổ nếu điều kiện cho phép hoặc có thể tiến hành phẫu thuật *hai thì* để phục hồi lưu thông ở kỳ sau.
* **Thì 4**: Khâu phục hồi phúc mạc, kiểm tra cầm máu, đóng thành bụng.

*\* Sau phẫu thuật*

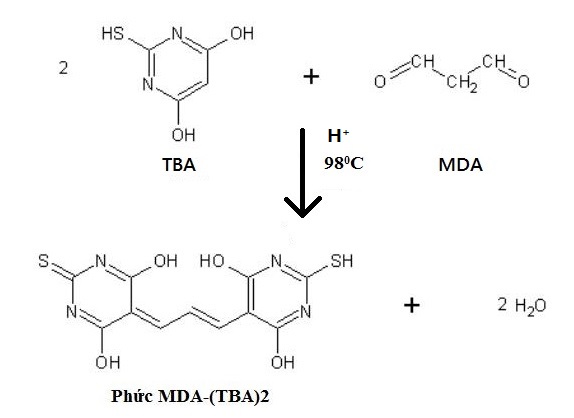
* Điều trị sau mổ được dùng kháng sinh kết hợp giữa Cephalosporin thế hệ 3 và Metronidazole tiêm trong 7 ngày.
* Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch và cho ăn tùy theo khả năng phục hồi tiêu hóa của bệnh nhân.

***2.2.4. Phương pháp xác định hàm lượng MDA***

Trong nghiên cứu, hàm lượng MDA được xác định tại mô khối u, tại mô lành đại tràng và hồng cầu máu ngoại vi. Việc xác định giá trị MDA ở mô và ở hồng cầu đều dựa trên nguyên lý sau.

*2.2.4.1. Nguyên lý phương pháp định lượng MDA*

Nguyên lý của phương pháp là dựa trên phản ứng hóa học của phân tử MDA với acid thiobarbituric (TBA) (còn gọi là phương pháp TBA test). MDA dễ dàng tạo phản ứng với TBA theo tỷ lệ 1:2 để tạo phức MDA-(TBA)2 có màu hồng đặc trưng, hấp thụ cực đại ở vùng ánh sáng khả kiến (530-535 nm) (hình 2.1).



Hình 2.1. Sơ đồ phản ứng giữa MDA và TBA

*\* Nguồn: theo Antolovich M. (2002) [*[*110*](#_ENREF_110)*]*

Phản ứng diễn ra ở nhiệt độ 98oC, pH thích hợp 2-3. Phức MDA-(TBA)2 được đo ở bước sóng hấp thụ cực đại là 535 nm. Sử dụng máy quang phổ đo độ hấp thụ tại bước sóng 535 nm. Từ giá trị độ hấp thụ này sẽ xác định được lượng MDA tương ứng có trong dịch phản ứng, từ đó định lượng được

lượng MDA trong mẫu.

### *2.2.4.2. Định lượng MDA đối với mẫu mô*

Mẫu mô bệnh nhân UTĐT phục vụ cho xác định hàm lượng MDA được cung cấp bởi khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Quân Y 103, lấy ngay sau khi bệnh phẩm khối u được cắt ra khỏi đại tràng của bệnh nhân trong phẫu thuật, được bảo quản lạnh trong bình đá (không có formalin) và đưa xuống khoa Giải phẫu bệnh. Tại đây, mẫu mô được lấy tại hai vị trí: *mô bệnh* được lấy tại vị trí ngoại biên của khối u và *mô lành* được lấy tại vị trí cách rìa khối u tối thiểu 5cm. Các mẫu mô sau đó được bảo quản ở nhiệt độ âm 1960C bằng nitơ lỏng trước khi đem đi làm xét nghiệm định lượng MDA.

Định lượng MDA trên mẫu mô được thực hiện dựa trên phương pháp TBA test, được phát triển bởi Uchiyama M. và CS (1978) [[111](#_ENREF_111)]. Do mẫu mô dùng trong thí nghiệm định lượng MDA được bảo quản ở nhiệt độ -1960C, nên khi tiến hành định lượng, mẫu mô được làm rã đông đưa về nhiệt độ phòng. Sau đó, mẫu được nghiền đồng thể. Hỗn hợp phản ứng bao gồm 0,25ml dịch nghiền đồng thể, 1,0 ml HCl, 0,5 ml TBA 0,6% và 0,25 ml SDS 5%. Hỗn hợp này được đựng trong ống falcon và ủ ở nhiệt độ 980C trong 60 phút. Đây là mức nhiệt tối ưu để MDA phản ứng với TBA. Sau khi ủ nhiệt, hỗn hợp phản ứng sẽ chuyển sang màu hồng, đây là màu đặc trưng của phức MDA-TBA. Nhưng trong hỗn hợp lúc này có chứa nhiều tạp chất, để tách chiết phức MDA-TBA, bổ sung n-Butanol với tỷ lệ 1:1 (thể tích:thể tích) và ly tâm hỗn hợp trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Lúc này, hỗn hợp trong falcon phân chia thành hai pha rõ ràng. Lớp ở trên là pha Butanol, hay pha hữu cơ, phía dưới là hỗn hợp các tạp chất trong hỗn hợp ban đầu không phản ứng với TBA. Chúng tôi tiến hành định lượng MDA ở pha Butanol bằng phương pháp quang phổ hấp thụ với bước sóng 535 nm.

Sau khi đo, lượng MDA trong mẫu được tính toán dựa trên công thức:

D:\nghien cuu sinh\LUAN VAN 2018\Chuong 2\ảnh công thức tính MDA mô.jpg

Trong đó: mMDA: lượng MDA có trong mẫu, đơn vị là µg/g mẫu

A535: độ hấp thu ở bước sóng 535 nm

ε: hệ số hấp thụ phân tử = 1,65x105

L: chiều dài ánh sáng truyền qua của cuvet (= 1cm)

V: thể tích mẫu đo (2 mL)

M: khối lượng mol phân tử của MDA = 72,07x10-6 µg/mol

## *2.2.4.3. Định lượng MDA hồng cầu*

## Mẫu máu của BN UTĐT phục vụ cho xác định chỉ số MDA được lấy từ tĩnh mạch ngoại vi tại thời điểm trước và sau khi tiến hành phẫu thuật. Tiếp theo, mẫu máu được tiến hành ly tâm ở 3000 vòng/phút trong khoảng 10 phút để tách riêng huyết tương và hồng cầu. Phần hồng cầu được bảo quản ở 40C trước khi đem đi phân tích chỉ số MDA. Định lượng MDA hồng cầu dựa trên phương pháp TBA test, được phát triển bởi Uchiyama M. và CS (1978) [[111](#_ENREF_111)] và có sửa đổi để phù hợp với mẫu máu.

## Không giống như mẫu mô, rất khó để cân đo trọng lượng của màng hồng cầu. Vì vậy, để xác định hàm lượng MDA trên màng hồng cầu phải tiến hành xác định hàm lượng protein của màng hồng cầu và giá trị MDA được tính trên 1mg protein hồng cầu.

## Rửa tế bào hồng cầu.

## Hồng cầu sau khi thu được ở bước trên sẽ được rửa bằng đệm PBS. Các bước thực hiện như sau:

## Lấy khoảng 400 μl máu thu được ở bước tách ở trên vào ống falcon.

## Bổ sung 10 lần thể tích đệm PBS, sau đó đảo nhẹ ống 4-5 lần.

## Ly tâm ở 600 xg, 4oC, trong 5 phút. Sau đó hút bỏ phần dịch trong ở phía trên.

## Tiếp tục bổ sung 10 lần thể tích đệm PBS đảo nhẹ 4-5 lần.

## Ly tâm ở 600 xg, 4oC, trong 5 phút, rồi hút bỏ phần dịch trong ở phía trên.

## Thao tác trên được lặp lại 3 lần.

## Phá và thu màng tế bào hồng cầu.

## Tế bào hồng cầu thu được sau bước rửa được bổ sung 10 lần thể tích đệm Phosphate pH 7,3.

## Voltex mạnh, ủ đá 30 phút.

## Ly tâm ở 20000 xg, 4oC, trong 10 phút.

## Hút bỏ phần dịch phía trên.

## Tiếp tục bổ sung 10 lần thể tích đệm Phosphate pH 7,3.

## Ly tâm ở 20000 xg, 4oC, trong 10 phút.

## Hút bỏ dịch phía trên.

## Thao tác trên được lặp lại 4 lần.

## Thu màng hồng cầu vào một ống eppendorf 1,5 ml

## Lưu trữ ở 4oC.

### Xác định hàm lượng Malondialdehyde (MDA) bằng TBA test.

## *Các bước thực hiện:*

## Chuẩn bị dung dịch TBA 0,75%

## Tổng thể tích của một phản ứng là 750 μl, thành phần bao gồm:

## Thể tích dung dịch màng hồng cầu đã tính toán ở trên (V0,25)

## Bổ sung đệm phosphate sao cho V0,25 + Vđệm = 250 μl.

## 500 μl thuốc thử TBA

## Với một phản ứng làm Blank gồm:

## 250 μl đệm phosphate

## 500 μl thuốc thử TBA 0,75%

## Pha trộn hỗn hợp phản ứng như trên trong một ống eppendorf 1,5 ml.

## Với mỗi dung dịch màng hồng cầu làm lặp lại với 3 phản ứng.

## Sau phi pha phản ứng xong thì voltex, ủ ở 98oC trong 60 phút.

## Ly tâm ở 1000 xg, trong 10 phút.

## Sau đó thu lấy dịch trong phía trên cho vào cuvet và đo ở bước sóng 535nm bằng máy đo quang phổ.

## Lấy giá trị OD trung bình của 3 lần đo.

## Tính toán thể tích dung dịch màng hồng cầu cần lấy cho một phản ứng.

## Công thức dùng tính thể tích dung dịch màng hồng cầu cần lấy cho một phản ứng:

**0,25**

**C**

## V0,25 = . 1000 (μl)

## Trong đó: V0,25 là thể tích dung dịch màng hồng cầu cho một phản ứng (μl) (thể tích dung dịch màng hồng cầu chứa 0,25 mg protein tổng số)

## C là nồng độ protein tổng số (mg/ml)

## Tính toán hàm lượng MDA.

## Dựa vào công thức:

## A = ε.l.C ⬄ C =

## Với A là giá trị OD thu được.

## ε là hệ số hấp thụ phân tử.

## l là chiều dài ánh sáng truyền qua của cuvet.

## C là nồng độ mol của chất hấp thụ.

## Công thức tính khối lượng của MDA như sau:

## mMDA = n . M = C . V . M (µg)

## mMDA khối lượng MDA tham gia phản ứng

## M là khối lượng mol phân tử của MDA (M = 72,06 µg.10-6.mol-1)

## n là số mol của MDA tham gia vào phản ứng

## C là nồng độ mol của MDA

## V là tổng thể tích của phản ứng ( V= 750μl = 0.75.10-3 l)

## Từ đó suy ra công thức tổng quát:

## mMDA = . M . V

## Ở thí nghiệm này chúng tôi sử dụng cuvet có l = 1 cm. Hệ số hấp thụ phân tử của phức MDA(TBA)2 tại bước sóng 535 nm là ε = 1,56.105 M-1.cm-1.

## Công thức trên khối lượng MDA (µg) được tính trên 0,25 mg protein tổng số. Vậy khối lượng MDA có trên 1mg protein tổng số sẽ là:

## mMDA/1mg protein = 4 . mMDA

### *2.2.4.4. Xác định hàm lượng protein tổng số bằng phương pháp Bradford (1976)* [[112](#_ENREF_112)]

## *Xây dựng đường chuẩn protein:*

## Dựng đường chuẩn 5 điểm sử dụng protein huyết thanh bò (BSA – Bovine Serum Albumin) và xác định hàm lượng protein tổng số trong dung dịch màng hồng cầu:

## Chuẩn bị các ống dung dịch BSA pha sẵn ở các nồng độ 0,02 mg/ml; 0,04 mg/ml; 0,06 mg/ml; 0,08 mg/ml; 0,1 mg/ml.

## Phản ứng bao gồm:

## Blank: 1ml Coomassie brilliant blue G250 + 0,1 ml đệm Phosphate pH 7,3.

## Đường chuẩn: 1ml Coomassie brilliant blue G250 + 0,1 ml dung dịch BSA đã pha loãng ở các nồng độ.

## Trộn đều hỗn hợp phản ứng.

## Đo độ hấp thụ tại bước sóng 595 nm bằng máy đo quang phổ.

## Mỗi phản ứng được đo lặp lại 3 lần.

## Dựng đường chuẩn, lập phương trình hồi quy và tính toán sự phụ thuộc giữa giá trị hấp thụ OD với nồng độ protein tổng số bằng công cụ Excel.

## *Định lượng protein tổng số trong dung dịch màng hồng cầu:*

## 1ml Comassie brilliant blue G250 + 0,1 ml dung dịch màng hồng cầu đã pha loãng.

## Trộn đều hỗn hợp phản ứng.

## Đo độ hấp thụ tại bước sóng 595 nm bằng máy đo quang phổ.

## Mỗi phản ứng được đo lặp lại 3 lần.

## Dựa vào đường chuẩn, tính hàm lượng protein tổng số trong dung dịch màng hồng cầu thu được.

*2.2.4.5. Các hóa chất và thiết bị sử dụng trong xác định MDA*

Các hóa chất chính được sử dụng trong xác định MDA được liệt kê trong bảng 2.1. Các hóa chất này đều đạt độ sạch phân tích.

Bảng 2.1. Danh mục hóa chất sử dụng

|  |  |
| --- | --- |
| **Tên hóa chất** | **Hãng cung cấp** |
| Coomasie brilliant blue G250 | Sigma (Mỹ) |
| Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) | Merck (Đức) |
| H3PO4 85% | Merck (Đức) |
| HCl | Merck (Đức) |
| K2HPO4 | Merck (Đức) |
| KCl | Merck (Đức) |
| KH2PO4 | Merck (Đức) |
| Methanol | Merck (Đức) |
| NaCl | Merck (Đức) |
| NaH2PO4 | Merck (Đức) |
| n-Butanol | Xilong chemical (Trung Quốc) |
| Sodium dodecyl sulfate (SDS) | USB (Mỹ) |
| TCA | Merck (Đức) |
| Thiobarbituric acid (TBA) | Alfa Aesar (Mỹ) |

Các thiết bị cơ bản sử dụng trong nghiên cứu được liệt kê trong bảng 2.2

Bảng 2.2. Danh mục thiết bị sử dụng

|  |  |
| --- | --- |
| **Tên máy, thiết bị** | **Hãng sản xuất** |
| Bể ổn nhiệt | Julabo (Đức) |
| Máy đo quang phổ | Thermo (Mỹ) |
| Máy ly tâm Sigma 3K30 | Sigma (Mỹ) |
| Máy ly tâm thường 5417R/C | Eppendorf (Đức) |
| Máy nghiền đồng thể IKA | IKA (Đức) |
| Máy Voltex | IKA (Đức) |
| Pipet, ống ly tâm | Eppendorf (Đức) |
| Tủ lạnh -800C | Toshiba (Nhật) |
| Tủ lạnh giữ mẫu | Nuaeire (Mỹ) |
| Bình nitơ lỏng | (Pháp) |

***2.2.5. Các chỉ tiêu nghiên cứu***

*2.2.5.1. Chỉ tiêu về đặc điểm nhóm nghiên cứu*

*\* Đặc điểm chung*

* *Tuổi*: Xác định tại thời điểm BN nhập viện, đơn vị là năm.
* *Giới*: gồm 2 giới tính nam và nữ.
* *Chỉ số khối cơ thể (BMI - Body mass index)*

Được tính bằng trọng lượng cơ thể (kg) chia cho bình phương chiều cao của BN (m), đơn vị tính là kg/m2 . Chỉ số khối cơ thể được chia thành 3 nhóm gồm: < 18,5; 18,5 - 22,99 và ≥ 23 (kg/cm2) theo phân loại BMI áp dụng cho người châu Á [[113](#_ENREF_113)].

*\* Chỉ tiêu xét nghiệm huyết học*

Xét nghiệm huyết học được thực hiện theo quy trình xét nghiệm của Bệnh viện QY 103, BN được tiến hành lấy máu tĩnh mạch ngoại vi, xét nghiệm được làm hoàn toàn tự động trên máy Sysmec XE - 100 (Nhật) để xác định hàm lượng hemoglobin (đơn vị g/l), số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính (Neutrophil) và bạch cầu lympho (Lymphocyte) đơn vị tính là G/L.

Từ kết quả các thông số trên tiến hành xác định 2 chỉ tiêu sau:

* *Thiếu máu*

Gồm 2 nhóm: có thiếu máu và không có thiếu máu.

Chẩn đoán thiếu máu dựa vào hàm lượng Hemoglobin theo tiêu chuẩn của WHO (2000) khi Hb < 130 g/l đối với nam và < 120 g/l đối với nữ [[114](#_ENREF_114)].

* *Tỉ số bạch cầu*

Được xác định bằng số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính chia cho số lượng tuyết đối bạch cầu lympho trong máu ngoại vi.

Gồm 2 nhóm: tỉ số bạch cầu < 4 và ≥ 4; dựa trên nghiên cứu của Forget và CS có giá trị bình thường của tỉ số bạch cầu là 0,75 - 3,75 [[115](#_ENREF_115)].

*\* Chỉ tiêu xét nghiệm hóa sinh*

Xét nghiệm hóa sinh được thực hiện theo quy trình xét nghiệm của

Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện QY 103, BN được tiến hành lấy máu tĩnh mạch ngoại vi, để xác định 2 chỉ tiêu:

* *Albumin trước mổ*

Đơn vị tính là g/l, xét nghiệm làm hoàn toàn tự động trên máy AU 680 Beckman Coulter (Mỹ) với giá trị tham chiếu Albumin bình thường là 35 – 48 g/L.

* *CEA trước mổ*

Đơn vị tính là ng/ml, xét nghiệm tiến hành trên máy Architect *ci16200* của hãng Abbott (Mỹ)với giá trị tham chiếu nồng độ CEA bình thường trong huyết tương là < 10 ng/ml.

*\* Chỉ tiêu đặc điểm phẫu thuật triệt căn*

* Cách phẫu thuật

Phân loại thành 2 nhóm là *nội soi* và *mổ mở*. Trường hợp BN lúc đầu phẫu thuật nội soi sau phải chuyển thành mổ mở để cắt khối u thì xếp vào

nhóm mổ mở.

* Kiểu cắt đoạn ĐT

Các kiểu cắt đoạn đại tràng được áp dụng là:

* *Cắt nửa đại tràng phải:* chỉ định cho các khối u nằm ở đại tràng phải. Với trường hợp u ở đại tràng góc gan hoặc đại tràng ngang gần góc gan, tiến hành cắt nửa đại tràng phải nhưng vị trí cắt đại tràng ngang được mở rộng tới gần góc lách.
* *Cắt đại tràng trái:* gồm cắt đoạn đại tràng trái cao, cắt đoạn đại tràng sigma, cắt nửa đại tràng trái, được chỉ định tùy vị trí khối u ở đại tràng trái.
* *Cắt toàn bộ đại tràng:* cắt từ manh tràng đến đại tràng sigma, được chỉ định cho các trường hợp có nhiều khối u, có đa polyp kết hợp hoặc tổ chức đại tràng còn lại viêm, xung huyết, hoại tử dễ xì rò khi khâu nối.
* Loại phẫu thuật

Phân loại thành 2 nhóm:

* *Phẫu thuật triệt căn hoàn toàn*: cắt đoạn đại tràng có khối u, vét hạch.
* *Phẫu thuật triệt căn mở rộng*: ngoài phẫu thuật cắt đoạn đại tràng có khối u có kết hợp với phẫu thuật khác như cắt đoạn dạ dày, cắt đoạn ruột non, cắt buồng trứng, tử cung…
* Phục hồi tiêu hóa

Phân loại thành 2 nhóm: *Nối lưu thông ngay* và *Làm hậu môn nhân tạo*.

* Thời gian phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật được tính từ khi bắt đầu mở thành bụng đến khi kết thúc cuộc mổ (không tính thời gian liên quan đến gây mê) dựa trên biên bản phẫu thuật, đơn vị là phút.

*\* Chỉ tiêu đặc điểm giải phẫu bệnh khối u*

Bệnh phẩm khối u sau mổ được tiến hành xét nghiệm và đọc kết quả

theo quy trình của Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện QY103 gồm các chỉ tiêu:

* Vị trí khối u

Vị trí khối u được xác định trong mổ, theo biên bản phẫu thuật, gồm 2 nhóm: *Đại tràng phải* và *Đại tràng trái*. Các khối u nằm ở vị trí manh tràng, đại tràng lên, đại tràng góc gan, nửa phải đại tràng ngang thuộc nhóm đại tràng phải; các khối u nằm ở vị trí đại tràng sigma, đại tràng xuống, đại tràng góc lách, nửa trái đại tràng ngang thuộc nhóm đại tràng trái.

* U xâm lấn tạng xung quanh

Được xác định trong mổ theo biên bản phẫu thuật gồm 2 nhóm: *có xâm lấn* và *không xâm lấn*. Có xâm lấn được xác định khi khối u UTĐT được mô tả trong phẫu thuật có dính vào các tạng khác trong ổ bụng.

* Kích thước u

Kích thước u được đo theo chiều lớn nhất, đơn vị tính là cm.

* Hình ảnh đại thể

Xác định hình dạng đại thể gồm 3 loại:

* *Sùi*: Khối u hình như súp lơ, có thể có loét bề mặt
* *Thâm nhiễm*: Khối u xơ cứng co kéo thành ruột, nếu thâm nhiễm hết

chu vi đại tràng tạo thành dạng nhẫn.

* *Loét*: Khối u loét sâu vào các lớp thành ruột, hiếm gặp dạng loét đơn thuần mà thường kết hợp với dạng sùi hoặc thâm nhiễm.
* Số lượng hạch nạo vét

Số hạch được kiểm tra trên bệnh phẩm ngay sau mổ khi chưa ngâm formalin theo phương pháp thủ công bằng tay, sờ kiểm tra và phẫu tích lấy từng hạch. Không áp dụng thêm các kỹ thuật xử lý bệnh phẩm nào khác để phát hiện hạch.

* Độ dài đoạn đại tràng cắt bỏ

Bệnh phẩm đại tràng chứa khối u ngay sau khi được cắt bỏ không cố định formol và chuyển ngay đến khoa Giải Phẫu Bệnh để đo độ dài là khoảng

cách giữa hai mép cắt, đơn vị tính là cm.

* Hình thái tế bào khối u

Phân loại hình thái tế bào khối u bao gồm: *UTBM tuyến*, *UTBM tuyến nhầy*, *UTBM khác*.

* Độ biệt hóa

Gồm 3 mức độ: *tốt*, *vừa* và *kém*. Khối u có độ biệt hóa tốt là trong cấu trúc u sự hình thành tuyến chiếm >95%, độ biệt hóa vừa là sự hình thành tuyến chiếm 50-95%, độ biệt hóa kém là sự hình thành tuyến chiếm < 50% [[12](#_ENREF_12)].

* Độ xâm lấn T

Mức độ xâm lấn được căn cứ vào kết quả giải phẫu bệnh, chia làm 4 mức độ xâm lấn theo AJCC 4th:

- *T1*: u xâm lấn ở lớp niêm mạc hoặc hạ niêm mạc.

- *T2*: u xâm lấn lớp cơ.

- *T3*: u xâm lấn tới lớp thanh mạc.

- *T4*: u xâm lấn qua thanh mạc, vào các tổ chức lân cận.

* Di căn hạch

Căn cứ vào kết quả giải phẫu bệnh chia di căn hạch N thành 2 nhóm:

* *Không có di căn hạch* (N0)
* *Có di căn hạch* (N+)
* Giai đoạn bệnh

Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC 4th gồm 4 giai đoạn I, II, III và IV.

* *Giai đoạn I*: độ xâm lấn T1, T2; không có di căn hạch và di căn xa.
* *Giai đoạn II*: độ xâm lấn T3, T4, không có di căn hạch và di căn xa.
* *Giai đoạn III*: độ xâm lấn bất kỳ, có di căn hạch, không có di căn xa.
* *Giai đoạn IV*: độ xâm lấn và di căn hạch bất kỳ, có di căn xa.

*2.2.5.2. Chỉ tiêu kết quả sớm sau phẫu thuật*

* Tai biến trong mổ

Bao gồm các tai biến xảy ra trong quá trình phẫu thuật.

* Tử vong sau mổ

Là các trường hợp tử vong trong 30 ngày đầu sau mổ, được ghi chép trong bệnh án nghiên cứu, các trường hợp nặng gia đình xin về được xem là tử vong.

* Biến chứng sau mổ

Gồm các biến chứng xảy ra trong thời gian nằm viện sau mổ.

* Thời gian trung tiện

Được tính từ khi kết thúc cuộc mổ đến khi bệnh nhân trung tiện lần đầu sau mổ, đơn vị là giờ.

* Số ngày sốt sau mổ

Là số ngày sau mổ mà thân nhiệt bệnh nhân > 370C.

* Ngày điều trị sau mổ

Tính từ khi BN được phẫu thuật đến khi ra viện, đơn vị là ngày.

*2.2.5.3. Chỉ tiêu hàm lượng MDA ở bệnh nhân ung thư đại tràng*

Gồm 3 chỉ tiêu là *hàm lượng MDA tại mô khối u*, *hàm lượng MDA tại mô lành đại tràng* và *hàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi trước mổ* lấy tại thời điểm trước khi phẫu thuật.

Chỉ tiêu *hàm lượng MDA tại mô khối u* và *hàm lượng MDA tại mô lành đại tràng* đơn vị đo là µg/g mẫu. Chỉ tiêu *hàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi trước mổ* đơn vị đo là µg/mg Protein.

*2.2.5.4. Chỉ tiêu hàm lượng MDA hồng cầu sau phẫu thuật*

Để xác định sự thay đổi MDA ở bệnh nhân UTĐT sau phẫu thuật, chúng tôi tiến hành lấy máu tĩnh mạch ngoại vi của bệnh nhân sau phẫu thuật để xác định chỉ số MDA hồng cầu tại 3 thời điểm tương ứng với các biến đổi trên lâm sàng như sau:

- Thời điểm 1: *sau mổ 1 ngày* (sau 24 giờ tính từ khi phẫu thuật kết thúc), là thời điểm đầu tiên sau mổ, bệnh nhân chỉ bị tác động bởi các sang chấn từ cuộc mổ.

- Thời điểm 2: *sau mổ 3 ngày* (sau 72 giờ tính từ khi phẫu thuật kết thúc), thường là thời điểm kết thúc quá trình viêm, đường ruột bắt đầu lưu thông và bệnh nhân xuất hiện trung tiện.

- Thời điểm 3: *sau mổ 7 ngày* (168 giờ tính từ khi phẫu thuật kết thúc), là thời điểm được kỳ vọng bệnh nhân hồi phục, liền các vết thương và ra viện.

Quy trình lấy mẫu máu, ly tâm lấy hồng cầu, bảo quản và phân tích MDA ở mẫu máu sau mổ được thực hiện cũng giống như quy trình xét nghiệm chỉ số MDA ở mẫu máu trước mổ và đơn vị là µg/mg Protein.

***2.2.6. Phương pháp xử lý số liệu***

Kết quả các chỉ tiêu nghiên cứu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn đối với các biến liên tục hoặc được thể hiện dưới dạng tỷ lệ % đối với các biến không liên tục. Trước khi phân tích thống kê các biến liên tục được kiểm tra phân phối chuẩn bằng kiểm định Kolmogorov-Smirnov.

Khảo sát mối tương quan giữa hai biến liên tục không có phân phối chuẩn áp dụng phân tích tương quan Spearman, xác định mức độ tương quan dựa vào hệ số tương quan r với r > 0: tương quan tuyến tính thuận. r < 0: tương quan tuyến tính nghịch.

Trong trường hợp mẫu không tuân theo phân phối chuẩn, để so sánh giữa hai nhóm độc lập áp dụng kiểm định Mann-Whitney, nhiều hơn hai nhóm

độc lập áp dụng kiểm định Kruskal-Wallis.

So sánh tỷ lệ của các biến không liên tục áp dụng kiểm định *Khi bình phương* (Chi-square) hoặc kiểm định *chính xác Fisher* (Fisher's exact tests) nếu cỡ mẫu nhỏ. So sánh giá trị MDA theo bốn thời điểm trước mổ và sau mổ áp dụng kiểm định Friedman, so sánh giá trị MDA giữa hai thời điểm hoặc giữa hai vị trí mô ở đại tràng áp dụng kiểm định ghép cặp Willcoxon.

Các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nếu p < 0,05 và rất có ý nghĩa thống kê nếu p < 0,01.

**2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Quá trình nghiên cứu tuân thủ chặt chẽ các quy định trong quy chế hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học ban hành kèm theo Quyết định số 5129/2002/QĐ-BYT ngày 19/12/2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được tiến hành điều trị phẫu thuật cắt khối

u tuân theo tiêu chuẩn trong Quy trình phẫu thuật triệt căn đối với UTĐT của Khoa Phẫu thuật bụng, Bệnh viện QY103 nên nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến chất lượng điều trị của BN. Quá trình thu thập chỉ tiêu xét nghiệm cận lâm sàng, xét nghiệm MDA được lấy trên bệnh phẩm máu ngoại vi số lượng ít và mô trên bệnh phẩm đại tràng có khối u đã được cắt bỏ nên không gây xâm lấn hay tổn hại tới bệnh nhân. Các xét nghiệm MDA được thực hiện trong nghiên cứu này bệnh nhân không phải chi trả kinh phí.

Những thông tin cá nhân của bệnh nhân được thu thập từ quá trình nghiên cứu chỉ nhằm mục đích phục vụ cho nghiên cứu khoa học, tuyệt đối không sử dụng cho mục đích nào khác. Các thông tin cá nhân của bệnh nhân được đảm bảo bí mật. Không công bố tên của cá nhân bệnh nhân trên các bản công bố kết quả nghiên cứu (tạp chí khoa học, bài báo cáo Hội nghị khoa học...).

Toàn bộ quá trình nghiên cứu được thực hiện theo sơ đồ sau:

**Bệnh nhân UTĐT**

**(n = 74)**

**Được thực hiện phẫu thuật triệt căn**

**Xác định Tuổi,**

**Giới, Chỉ số BMI**

**XN giải phẫu bệnh**

**xác định chỉ số: Vị trí khối u, U xâm lấn tạng xung quanh, Kích thước u, độ dài bệnh phẩm, số lượng hạch nạo vét, pTNM…**

**XN huyết học,**

**sinh hóa xác định**

**chỉ số:Thiếu máu,**

**Tỉ số bạch cầu,**

**CEA, Albumin**

**Định lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi tại thời điểm sau mổ 1 ngày, sau mổ 3 ngày, sau mổ 7 ngày**

**Xác định chỉ số về**

**đặc điểm PT: Cách**

**phẫu thuật, Kiểu cắt đoạn ĐT, Phạm vi phẫu thuật, Phục**

**hồi tiêu hóa, Thời gian phẫu thuật**

**BN UTĐT được PT**

**triệt căn có đủ kết quả XN MDA hồng cầu tại 4 thời điểm (n = 60)**

**Định lượng MDA**

**hồng cầu máu**

**ngoại vi trước mổ**

**Định lượng**

**MDA ở mô lành đại tràng và**

**mô ung thư**

**Xác định chỉ số về**

**kết quả sớm sau PT: Biến chứng sau mổ, Thời gian trung tiện, Số ngày sốt sau mổ, Ngày điều trị sau mổ**

**Mục tiêu 2:**

**- So sánh 4 hàm lượng MDA hồng cầu tại 4 thời điểm trước và sau mổ.**

**- Phân tích thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu giữa 4 thời điểm theo một số chỉ số về đặc điểm phẫu thuật và kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn.**

**Mục tiêu 1:**

**- Xác định và kiểm tra tương quan của 3 giá trị hàm lượng MDA hồng cầu, MDA mô lành, MDA mô bệnh.**

**- Phân tích MDA hồng cầu theo một số yếu tố lâm sàng và xét nghiệm.**

**- Phân tích MDA mô bệnh theo một số yếu tố lâm sàng và xét nghiệm.**

**KẾT LUẬN**

**CHƯƠNG 3**

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 1 năm 2017 có 74 bệnh nhân (BN) UTĐT được tiến hành điều trị phẫu thuật triệt căn (*cắt được khối u và nạo vét hạch triệt để*) tại khoa Phẫu thuật Bụng, Bệnh viện Quân Y 103, đủ điều kiện để đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi thu được các kết quả như sau.

**3.1. Các đặc điểm của nhóm nghiên cứu và kết quả sớm sau phẫu thuật**

***3.1.1. Tuổi, giới và chỉ số khối cơ thể***

**Bảng 3.1.** Tuổi, giới và chỉ số khối cơ thể nhóm nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | | **Số BN** | **Tỉ lệ %** |
| **Tuổi** (59,9 ± 11,9)  (29 - 87) | *< 60* | 35 | 47,3 |
| *≥ 60* | 39 | 52,7 |
| **Giới** | *Nam* | 42 | 56,8 |
| *Nữ* | 32 | 43,2 |
| **BMI** | *< 18,5* | 16 | 21,6 |
| *18,5 - 22,9* | 46 | 62,2 |
| *≥ 23* | 12 | 16,2 |
| **Tổng số** | | 74 | 100 |

**58,6**

**43,2**

**Biểu đồ 3.1.** Tỉ lệ % theo giới

Nhóm BN nghiên cứu có tuổi trung bình là 59,81 ± 11,96; thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 87 tuổi. Lứa tuổi từ 50 - 69 gặp nhiều nhất chiếm tỉ lệ 66,2%. Nam có 42 BN chiếm tỉ lệ 56,8%; Nữ có 32 BN chiếm tỉ lệ 43,2%; Tỉ lệ Nam/Nữ là 1,31/1. Đa số BN có cân nặng bình thường chiếm tỉ lệ 62,2%; BN thiếu cân có tỉ lệ 21,6%; BN thừa cân có tỉ lệ 16,2%; không có BN nào có chỉ số khối cơ thể trên 30 (béo phì).

***3.1.2. Các xét nghiệm máu trước mổ***

**Bảng 3.2.** Các chỉ tiêu xét nghiệm máu của nhóm nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | | **Số BN** | **Tỉ lệ %** |
| **Hb (**122.5 ± 18.84 g/l**)**  (68 - 157 g/l) | *Có thiếu máu* | 39 | 52,7 |
| *Không thiếu máu* | 35 | 47,3 |
| **Tỉ số bạch cầu Neutrophil/Lymphocyte** | *< 4* | 54 | 73,0 |
| *≥ 4* | 20 | 27,0 |
| **Albumin** | *< 35 g/l* | 13 | 17,6 |
| *≥ 35 g/l* | 61 | 82,4 |
| **Nồng độ CEA** | *≤ 10 ng/ml* | 55 | 74,3 |
| *> 10 ng/ml* | 19 | 25,7 |
| **Tổng số** | | 74 | 100% |

Huyết sắc tố trung bình nhóm nghiên cứu là 122,5 ± 18,84 g/l. Thấp nhất là 68 g/l, cao nhất là 157 g/l. Trong nhóm nghiên cứu, 39 BN trước mổ có tình trạng thiếu máu chiếm tỉ lệ 52,7%. Tỉ số giữa bạch cầu Neutrophil và Lymphocyte trong máu ngoại vi trước mổ thấp nhất là 0,77; cao nhất là 21,04. 20 BN có tỉ số bạch cầu ≥ 4 chiếm tỉ lệ 27%.

Có 13 BN định lượng albumin trước mổ thấp, chiếm tỉ lệ 17,6%.

19 BN có nồng độ CEA trước mổ > 10 ng/ml chiếm tỉ lệ 25,7%.

***3.1.3. Giải phẫu bệnh sau mổ***

**Bảng 3.3.** Giải phẫu bệnh đại thể của nhóm nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | | **Số BN** | **Tỉ lệ %** |
| **Vị trí khối u** | *Đại tràng phải* | 31 | 41,9 |
| *Đại tràng trái* | 43 | 58,1 |
| **Kích thước** (6,1 ± 2,4)  (cm) (2 - 12) | *< 6cm* | 36 | 48,6 |
| *≥ 6cm* | 38 | 51,4 |
| **Hình ảnh đại thể** | *Sùi* | 48 | 64,9 |
| *Thâm nhiễm* | 19 | 25,6 |
| *Loét* | 7 | 9,5 |
| **U xâm lấn tạng**  **xung quanh** | *Có* | 19 | 25,6 |
| *Không* | 55 | 74,4 |
| **Số hạch** (15,5 ± 7,7)  **nạo vét** (2-38 hạch) | *< 12 hạch* | 27 | 36,5 |
| *≥ 12 hạch* | 47 | 63,5 |
| **Độ dài đoạn ĐT cắt bỏ** | 31,6 ± 17,1 *cm* | min: 12 cm | max: 85 cm |

Có 31 BN (41,9%) khối u thuộc đại tràng phải và 43 BN (58,1%) khối u thuộc đại tràng trái, trong đó UTĐT sigma gặp 33 BN, chiếm tỉ lệ 44,6%.

Kích thước khối u trung bình là 6,1 ± 2,4 cm. Khối u có kích thước nhỏ nhất là 2 cm, lớn nhất là 12 cm.

Đa số khối u là thể sùi (48 BN) chiếm tỉ lệ 64,9%. Thể loét ít gặp nhất chiếm tỉ lệ 9,5%.

Có 19 BN khối u dính vào các tạng lân cận, chiếm tỉ lệ 25,6%. Tổ chức xung quanh bị dính vào khối u thường gặp nhất là thành bụng sau với 10/19 BN, các tạng khác là ruột non, dạ dày, mạc nối lớn và bàng quang.

Số hạch thấp nhất nạo vét được trên một BN là 2 hạch, nhiều nhất là 38 hạch. Trung bình số hạch thu được trên một BN là 15,5 ± 7,7 hạch. Số lượng hạch thu được dưới 12 hạch gặp 27 BN, chiếm tỉ lệ 36,5%; 47 BN có số lượng hạch thu được ≥ 12 hạch, tỉ lệ 63,5%.

Độ dài trung bình của đoạn đại tràng được cắt bỏ là 31,6 ± 17,1 cm,trong đó ngắn nhất là 12 cm, dài nhất là 85 cm.

**Bảng 3.4.** Giải phẫu bệnh vi thể của nhóm nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | | **Số BN** | **Tỉ lệ %** |
| **Vi thể** | UTBM tuyến | 70 | 94,6 |
| UTBM tuyến nhầy | 4 | 5,4 |
| **Độ biệt hóa** | Cao | 13 | 17,6 |
| Vừa | 51 | 68,9 |
| Kém | 10 | 13,5 |
| **Độ xâm lấn T** | T2 | 14 | 18,9 |
| T3 | 27 | 36,5 |
| T4 | 33 | 44,6 |
| **Di căn hạch N** | N**-** | 43 | 58,1 |
| N+ | 31 | 41,9 |
| **Giai đoạn bệnh** | *I* | 11 | 14,9 |
| *II* | 32 | 43,2 |
| *III* | 31 | 41,9 |
| **Tổng** | | 74 | 100 |

Phân loại vi thể hầu hết là ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ 94,6%; Ung thư biểu mô tuyến nhầy chỉ có 5,4%. Phân độ mô học chủ yếu gặp khối u

có độ biệt hóa vừa 51 BN (68,9%), độ biệt hóa kém gặp 10 BN (13,5%).

Mức độ xâm lấn T1 không có trường hợp nào, mức độ xâm lấn T4 gặp nhiều nhất với tỉ lệ 44,6%. 31 BN có di căn hạch (N+) tỉ lệ 41,9%. Có 43 BN không có di căn hạch tỉ lệ 58,1%.

Giai đoạn II có 32 BN chiếm tỉ lệ 43,2%; giai đoạn III có 31 BN chiếm

tỉ lệ 41,9%; giai đoạn I có 11 BN tất cả đều là pT2N0M0.

**Bảng 3.5.** Số lượng hạch thu được theo một số yếu tố

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Số lượng hạch (Trung bình ± SD)** | **p\*** |
| **Tuổi** | *< 60* | 35 | 15,6 ± 8,3 | 0,798 |
| *≥ 60* | 39 | 15,3 ± 7,3 |
| **Giới** | *Nam* | 42 | 15,2 ± 8,4 | 0,53 |
| *Nữ* | 32 | 15,8 ± 6,7 |
| **CEA trước mổ** | *< 10 ng/ml* | 55 | 15,1 ± 5,2 | 0,541 |
| *≥ 10 ng/ml* | 19 | 16,4 ± 6,7 |
| **Tỉ số N/L** | *< 4* | 54 | 15,9 ± 8,1 | 0,46 |
| *≥ 4* | 20 | 14,4 ± 6,5 |
| **Vị trí U** | *Đại tràng P* | 31 | 16,3 ± 7,8 | 0,44 |
| *Đại tràng T* | 43 | 14,8 ± 7,6 |
| **Kích thước U** | *< 6 cm* | 36 | 13,3 ± 6,4 | **0,029** |
| *≥ 6 cm* | 38 | 17,5 ± 8,4 |

***\*Mann-Whitney test***

Các yếu tố tuổi, giới, hàm lượng CEA trước mổ, tỉ số bạch cầu máu ngoại vi, vị trí u không ảnh hưởng đến số lượng hạch thu được sau phẫu thuật (p > 0,05). Kích thước khối u có liên quan đến số lượng hạch thu được, số lượng hạch trung bình ở nhóm có kích thước u ≥ 6 cm nhiều hơn so với nhóm có kích thước u < 6 cm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.6.** Liên quan tỉ số bạch cầu với vị trí u và u xâm lấn xung quanh

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **n** | **Tỉ số bạch cầu** | | **p\*** |
| *< 4* | *≥ 4* |
| **U xâm lấn xung quanh** | *có* | 19 | 9 | 10 | **0,004** |
| *không* | 55 | 45 | 10 |
| **Vị trí U** | *ĐT phải* | 31 | 27 | 4 | **0,02** |
| *ĐT trái* | 43 | 27 | 16 |
| **Tổng** | | 74 | 54 | 20 |  |

***\* Chi-Square test***

Tỉ lệ tỉ số bạch cầu (Neutrophil/Lymphocyte) ≥ 4 cao hơn ở khối u xâm lấn xung quanh và u ở đại tràng trái có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

***r*** = 0,16

***p*** = 0,173

**Biểu đồ 3.2.** Tương quan giữa độ dài bệnh phẩm và số lượng hạch

Giữa độ dài đoạn đại tràng được cắt bỏ trong phẫu thuật với số lượng hạch thu được ở bệnh phẩm không thấy sự tương quan với hệ số tương quan

Spearman *r* = 0,16; *p* = 0,173.

***3.1.4. Phẫu thuật triệt căn***

**Bảng 3.7.** Đặc điểm phẫu thuật triệt căn được thực hiện

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm phẫu thuật** | | **Cách phẫu thuật** | | **Tổng** |
| *Nội soi* | *Mổ mở* |
| **Kiểu cắt đoạn ĐT** | *Cắt nửa ĐT phải* | 13 | 15 | 28 |
| *Cắt ĐT trái* | 29 | 12 | 41 |
| *Cắt toàn bộ ĐT* | 0 | 5 | 5 |
| **Loại phẫu thuật** | *Triệt căn hoàn toàn* | 41 | 19 | 60 |
| *Triệt căn có mở rộng* | 1 | 13 | 14 |
| **Phục hồi tiêu hóa** | *Làm HMNT* | 1 | 6 | 7 |
| *Nối lưu thông ngay* | 41 | 26 | 67 |
| **Tổng** | | 42 | 32 | 74 |

Có 42 BN mổ nội soi và 32 BN mổ mở, có 2 BN chuyển từ mổ nội soi sang mổ mở, tỉ lệ chuyển nội soi sang mổ mở (2/44) là 4,5%.

Trong 31 BN UTĐT phải có 28 BN cắt nửa đại tràng P, 3 BN cắt toàn bộ đại tràng. Trong 43 BN UTĐT trái có 2 BN phải tiến hành cắt toàn bộ đại tràng.

Có 7 BN không nối được tiêu hóa ngay phải làm hậu môn nhân tạo, chiếm tỉ lệ 9,5%. Có 14 BN phải mở rộng phạm vi phẫu thuật, chiếm tỉ lệ 18,9%. Trong đó, có 5 BN cắt toàn bộ đại tràng, 4 BN cắt đoạn ruột non, 2 BN cắt đoạn dạ dày, 1 BN cắt buồng trứng, 1 BN cắt một phần tử cung và 1 BN cắt một phần cơ thành bụng, lau rửa ổ bụng do áp xe quanh u.

Hầu hết BN phẫu thuật triệt căn có mở rộng đều là mổ mở (13/14), chỉ có 1 BN mở rộng phẫu thuật là mổ nội soi.

**Bảng 3.8.** Độ dài đoạn đại tràng cắt bỏ theo kiểu cắt đại tràng

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Độ dài đoạn ĐT**  **Kiểu cắt cắt bỏ (cm)**  **đoạn ĐT** | **n** | **Trung bình ± SD** | **p\*** |
| *cắt nửa ĐT phải* | 28 | 41,6 ± 9,9 | **0,001** |
| *cắt ĐT trái* | 41 | 19,7 ± 6,8 |
| *cắt toàn bộ ĐT* | 5 | 72,0 ± 8,1 |
| **Tổng** | 74 | 31,6 ± 17,1 |  |

***\* Kruskal-Wallis test***

Độ dài của đoạn đại tràng cắt bỏ với phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải là 41,6 ± 9,9 cm, với cắt đại tràng trái là 19,7 ± 6,8 cm, và với cắt toàn bộ đại tràng là 72,0 ± 8,1 cm. Sự khác biệt về độ dài đoạn đại tràng được cắt bỏ giữa các kiểu cắt đại tràng có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 3.9.** Liên quan thời gian phẫu thuật và đặc điểm phẫu thuật

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian PT**(phút)  **Đặc điểm PT** | | **n** | **Trung bình ± SD** | **p\*** |
| **Cách phẫu thuật** | *nội soi* | 42 | 142,4 ± 41,9 | **0,001** |
| *mổ mở* | 32 | 124,4 ± 31,4 |
| **Loại phẫu thuật** | *Triệt căn hoàn toàn* | 60 | 132,7 ± 37,9 | **0,006** |
| *Triệt căn có mở rộng* | 14 | 158,2 ± 37,6 |
| **Tổng** *(75 - 270 )* | | 74 | 134,6 ± 38,7 |  |

***\*Mann-Whitney test***

Thời gian phẫu thuật trung bình là 134,6 ± 38,7 phút, phẫu thuật ngắn

nhất là 75 phút, dài nhất là 270 phút. Thời gian phẫu thuật trung bình ở nhóm

mổ nội soi dài hơn nhóm mổ mở (142,4 ± 41,9 phút so với 124,4 ± 31,4 phút),

ở nhóm có mở rộng phạm vi phẫu thuật dài hơn nhóm không mở rộng phạm vi phẫu thuật (158,2 ± 37,6 phút so với 132,7 ± 37,9 phút); sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

***3.1.5. Kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn***

**Bảng 3.10.** Tai biến - biến chứng, tử vong sau mổ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Số BN** | **Tỉ lệ %** |
| Tai biến trong mổ | 0 | 0 |
| Tử vong sau mổ | 1 | 1,35 |
| Chảy máu miệng nối | 1 | 1,35 |
| Áp xe tồn dư | 1 | 1,35 |
| Toác vết mổ | 2 | 2,7 |

Tỉ lệ biến chứng sau mổ gặp 4 BN (5,4%).

Tử vong 1 BN do suy hô hấp xuất hiện sau mổ, diễn biến nặng, tử vong ngày thứ 2. Chảy máu miệng nối gặp 1 BN, xuất hiện ngày thứ 3 sau mổ, được điều trị nội khoa cầm máu, không phải can thiệp phẫu thuật. Áp xe tồn dư 1 BN xuất hiện ngày 7 sau mổ. Toác vết mổ gặp 2 BN phải khâu lại vết mổ kỳ 2.

**Bảng 3.11.** Một số kết quả sớm sau phẫu thuật

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Ngắn nhất** | **Dài nhất** | **Trung bình** |
| Thời gian trung tiện | 34 giờ | 130 giờ | 81,1 ± 22,2 giờ |
| Số ngày sốt sau mổ | 1 ngày | 7 ngày | 1,7 ± 1,2 ngày |
| Ngày điều trị sau mổ | 6 ngày | 21 ngày | 9,5 ± 2,9 ngày |

Thời gian trung tiện được xác định ở nhóm BN nối được tiêu hóa ngay

(67 BN) không tính BN làm hậu môn nhân tạo. Có 29 BN (43,3%) thời gian trung tiện ≤ 72 giờ và 38 BN (56,7%) có thời gian trung tiện > 72 giờ.

Ngày điều trị sau mổ trung bình là 9,5± 2,9 ngày, ngắn nhất là 6 ngày có 5 BN.

**3.2. Kết quả hàm lượng MDA ở bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn**

***3.2.1. Hàm lượng MDA ở mô khối u, mô lành đại tràng và hồng cầu máu ngoại vi***

**Bảng 3.12.** Hàm lượng MDA ở mô bệnh, mô lành và hồng cầu

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MDA** | **n** | **Min** | **Max** | **Giá trị TB** | **Trung vị** | **p\*** |
| Mô lành  (µg/g mẫu) | 74 | 0,58 | 3,40 | 1,52 ± 0,56 | 1,40 | 0,005 |
| Mô bệnh  (µg/g mẫu) | 74 | 0,55 | 4,35 | 1,73 ± 0,76 | 1,52 |
| Hồng cầu  (µg/mg Protein) | 74 | 0,020 | 0,624 | 0,167 ± 0,10 | 0,142 |  |

***\*Wilcoxon test***



**Biểu đồ 3.3.** So sánh hàm lượng MDA mô lành và mô bệnh

Giá trị hàm lượng MDA ở mô lành đại tràng là 1,52 ± 0,56, ở mô bệnh là 1,73 ± 0,76, ở hồng cầu máu ngoại vi là 0,168 ± 0,102. Hàm lượng MDA ở mô ung thư cao hơn so với ở mô lành, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.13.** Tương quan giữa hàm lượng MDA mô lành, MDA mô bệnh

và MDA hồng cầu trước mổ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **MDA máu trước mổ** | **MDA mô lành** | **MDA mô bệnh** |
| **MDA máu trước mổ** | Hệ số tương quan \* |  |  |  |
| p |  |  |  |
| n |  |  |  |
| **MDA mô lành** | Hệ số tương quan \* | - 0,152 |  |  |
| p | 0,195 |  |  |
| n | 74 |  |  |
| **MDA mô bệnh** | Hệ số tương quan \* | - 0,157 | **0,549** |  |
| p | 0,181 | **< 0,001** |  |
| n | 74 | 74 |  |

***\* Hệ số tương quan Spearman***

**Biểu đồ 3.4.** Tương quan giữa hàm lượng MDA mô lành và mô bệnh

Giữa hàm lượng MDA mô lành và MDA mô bệnh có mối tương quan vừa với hệ số tương quan Spearman: *rs* = 0,549 và p<0,001.

Giữa hàm lượng MDA hồng cầu với hàm lượng MDA mô bệnh cũng như với MDA mô lành đều chưa thấy sự tương quan với các giá trị *p > 0.05*.

***3.2.2. Phân tích hàm lượng MDA mô bệnh theo một số yếu tố lâm sàng và bệnh học***

**Bảng 3.14.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo nhóm tuổi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Nhóm tuổi** | *< 60* | 35 | 1,72 ± 0,74 | 0,94 |
| *≥ 60* | 39 | 1,73 ± 0,78 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Không có sự khác biệt về hàm lượng MDA mô bệnh giữa các nhóm tuổi với p > 0,05.

**Bảng 3.15.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo giới

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Giới** | *nam* | 42 | 1,61 ± 0,57 | 0,377 |
| *nữ* | 32 | 1,87 ± 0,94 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Không có sự khác biệt về hàm lượng MDA mô bệnh giữa hai nhóm nam và nữ với p > 0,05.

**Bảng 3.16.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo tình trạng thiếu máu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Thiếu máu** | *Có* | 39 | 1,65 ± 0,72 | 0,333 |
| *Không* | 35 | 1,81 ± 0,80 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Sự khác biệt về hàm lượng MDA mô bệnh ở BN có tình trạng thiếu máu và không thiếu máu trước mổ không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.17.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo tỉ số bạch cầu máu ngoại vi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Tỉ số bạch cầu** | *< 4* | 54 | 1,81 ± 0,78 | 0,092 |
| *≥ 4* | 20 | 1,51 ± 0,67 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA mô bệnh ở nhóm có tỉ số bạch cầu máu ngoại vi < 4 có xu hướng cao hơn so với nhóm có tỉ số bạch cầu ≥ 4, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p = 0,092.

**Bảng 3.18.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo nồng độ CEA trước mổ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **CEA trước mổ** | *≤ 10 ng/ml* | 55 | 1,75 ± 0,71 | 0,325 |
| *> 10 ng/ml* | 19 | 1,65 ± 0,88 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Sự khác biệt về hàm lượng MDA mô bệnh giữa các nhóm có CEA trước mổ ≤ 10 ng/ml và CEA trước mổ > 10 ng/ml không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.19.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo giai đoạn bệnh

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Giai đoạn bệnh** | *I* | 11 | 1,68 ± 0,61 | 0,890 |
| *II* | 32 | 1,63 ± 0,59 |
| *III* | 31 | 1,85 ± 0,94 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\*Kruskal-Wallis test***

Hàm lượng MDA mô bệnh khối u ở giai đoạn III cao hơn so với giai đoạn I và giai đoạn II, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.20.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo kích thước khối u

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Kích thước khối u** | *< 6cm* | 36 | 1,84 ± 0,82 | 0,282 |
| *≥ 6cm* | 38 | 1,62 ± 0,69 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA mô bệnh ở nhóm có kích thước khối u *< 6cm* cao hơn so với nhóm có kích thước khối u *≥ 6cm* nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.21.** Hàm lượng MDA mô bệnh theo vị trí u

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA trung bình** (µg/g mẫu) | **p\*** |
| **Vị trí u** | *Đại tràng P* | 31 | 1,92 ± 0,71 | **0,017** |
| *Đại tràng T* | 43 | 1,59 ± 0,77 |
| **Tổng** | | 74 | 1,73 ± 0,76 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA trung bình ở mô bệnh của nhóm các khối u ở đại tràng phải cao hơn so với nhóm các khối u ở đại tràng trái, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

***3.2.3. Phân tích hàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi trước mổ theo một số yếu tố lâm sàng và bệnh học***

**Bảng 3.22.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo nhóm tuổi

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Nhóm tuổi** | *< 60* | 35 | 0,143 ± 0,79 | 0,065 |
| *≥ 60* | 39 | 0,189 ± 0,11 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ có xu hướng cao hơn ở nhóm tuổi *≥ 60 tuổi*, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05

**Bảng 3.23.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo giới

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Giới** | *nam* | 42 | 0,151 ± 0,08 | 0,163 |
| *nữ* | 32 | 0,189 ± 0,12 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ giữa hai nhóm *nam* và *nữ* khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.24.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo tình trạng thiếu máu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Thiếu máu** | *Có* | 39 | 0,170 ± 0,11 | 0,833 |
| *Không* | 35 | 0,164 ± 0,09 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ giữa hai nhóm *có thiếu máu* và *không thiếu máu* sự khác biệt không thấy có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.25.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo tỉ số bạch cầu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Tỉ số bạch cầu** | *< 4* | 54 | 0,172 ± 0,11 | 0,756 |
| *≥ 4* | 20 | 0,156 ± 0,82 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ giữa hai nhóm có tỉ số bạch cầu máu ngoại vi trước mổ *< 4* và *≥ 4* khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.26.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo nồng độ CEA

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **CEA trước mổ** | *≤ 10 ng/ml* | 55 | 0,163 ± 0,13 | 0,71 |
| *> 10 ng/mL* | 19 | 0,181 ± 0,09 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ ở nhóm nồng độ CEA *> 10 ng/mL* cao hơn so với nhóm có nồng độ CEA *≤ 10 ng/ml*, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.27.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo giai đoạn bệnh

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Giai đoạn bệnh** | *I* | 11 | 0,232 ± 0,10 | **0,049** |
| *II* | 32 | 0,154 ± 0,10 |
| *III* | 31 | 0,158 ± 0,08 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\*Kruskal-Wallis test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ ở nhóm BN giai đoạn I cao hơn so với nhóm BN ở giai đoạn II và III, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.28.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo kích thước khối u

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Kích thước khối u** | *< 6cm* | 36 | 0,196 ± 0,11 | **0,017** |
| *≥ 6cm* | 38 | 0,140 ± 0,07 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ ở nhóm có kích thước khối u *< 6cm* cao hơn so với nhóm có kích thước khối u *≥ 6cm* và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.29.** Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ theo vị trí u

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA** | | **n** | **Hàm lượng MDA**  **trung bình** (µg/mg Protein) | **p\*** |
| **Vị trí u** | *Đại tràng P* | 31 | 0,165 ± 0,10 | 0,665 |
| *Đại tràng T* | 43 | 0,169 ± 0,10 |
| **Tổng** | | 74 | 0,167 ± 0,10 |  |

***\* Mann-Whitney test***

Hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ giữa hai nhóm vị trí khối u ở *đại tràng phải* và *đại tràng trái* khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**3.3. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu ở bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật triệt căn**

Trong nhóm BN nghiên cứu (n=74), số BN có kết quả định lượng MDA hồng cầu tại thời điểm 1 ngày sau mổ là 67 BN, tại thời điểm 3 ngày sau mổ là 68 BN, tại thời điểm 7 ngày sau mổ là 64 BN và số có đầy đủ kết quả định lượng MDA hồng cầu tại cả 3 thời điểm sau mổ là 60 BN. Vì vậy kết quả nghiên cứu về khảo sát sự thay đổi MDA hồng cầu máu ngoại vi ở bệnh nhân ung thư đại tràng trước và sau phẫu thuật triệt căn (mục tiêu 2) được tính toán trên số lượng BN n=60.

***3.3.1. Hàm lượng MDA hồng cầu theo các thời điểm trước và sau mổ***

**Bảng 3.30.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA**  (µg/mg Protein) | **n** | **min** | **max** | **Trung bình** | **Trung vị** |
| trước mổ | 60 | 0,045 | 0,624 | 0,168 ± 0,10 | 0,145 |
| sau mổ 1 ngày | 60 | 0,070 | 0,789 | 0,217 ± 0,13 | 0,186 |
| sau mổ 3 ngày | 60 | 0,055 | 0,557 | 0,190 ± 0,11 | 0,147 |
| sau mổ 7 ngày | 60 | 0,034 | 0,726 | 0,179 ± 0,12 | 0,152 |
| **p\*** |  |  |  | **0,001** |  |

***\* Friedman test***

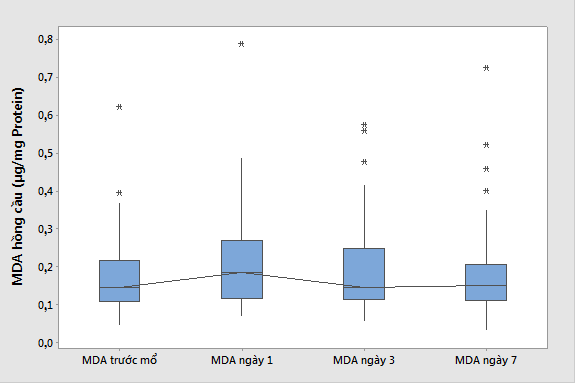
Hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ 1 ngày có giá trị cao nhất, trước mổ có giá trị thấp nhất, sự khác biệt giữa 4 thời điểm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.31.** So sánh ghép cặp hàm lượng MDA hồng cầu theo các thời điểm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\*** **(n=60)** | MDA trước mổ  (0,168 ± 0,10) | MDA ngày 1  (0,217 ± 0,13) | MDA ngày 3  (0,190 ± 0,11) | MDA ngày 7  (0,179 ± 0,12) |
| MDA trước mổ  (0,168 ± 0,10) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,217 ± 0,13) | **0,001** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,190 ± 0,11) | 0,795 | **0,020** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,179 ± 0,12) | 0,985 | **0,003** | 0,942 |  |

***\* Wilcoxon test***

So sánh ghép cặp MDA hồng cầu theo từng thời điểm cho thấy giá trị MDA trước mổ với sau mổ 1 ngày, sau mổ 1 ngày với sau mổ 3 ngày và 7 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Sự khác biệt MDA giữa trước mổ, sau mổ 3 ngày, sau mổ 7 ngày không có ý nghĩa thông kê với p > 0,05.



**Biểu đồ 3.5.** So sánh hàm lượng MDA hồng cầu theo các thời điểm

***3.3.2. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ theo đặc điểm phẫu thuật***

**Bảng 3.32.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo cách phẫu thuật

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA** (µg/mg Protein) | **n** | **Cách phẫu thuật** | | **p\*** |
| *nội soi (n=34)* | *mổ mở (n=26)* |
| *trước mổ* | 60 | 0,174 ± 0,11 | 0,161 ± 0,09 | 0,536 |
| *sau mổ 1 ngày* | 60 | 0,233 ± 0,13 | 0,197 ± 0,11 | 0,187 |
| *sau mổ 3 ngày* | 60 | 0,200 ± 0,12 | 0,177 ± 0,11 | 0,408 |
| *sau mổ 7 ngày* | 60 | 0,200 ± 0,14 | 0,151 ± 0,09 | 0,072 |
| **p\*\*** |  | **0,005** | **0,039** |  |

***\* Mann-Whitney test***

***\*\* Friedman test***

MDA hồng cầu ở nhóm mổ *nội soi* hay nhóm *mổ mở* theo các thời điểm

thì sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 (*kiểm định Friedman*). Xét tại từng thời điểm thì chỉ có thời điểm sau mổ 7 ngày, MDA hồng cầu ở nhóm mổ mở có xu hướng thấp hơn so với nhóm mổ nội soi, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p=0,072 (*kiểm định Mann-Whitney*).

**Bảng 3.33.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm mổ ***nội soi*** tại các thời điểm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=34)** | MDA trước mổ  (0,174 ± 0,11) | MDA ngày 1  (0,223 ± 0,13) | MDA ngày 3  (0,200 ± 0,12) | MDA ngày 7  (0,200 ± 0,14) |
| MDA trước mổ  (0,174 ± 0,11) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,223 ± 0,13) | **0,002** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,200 ± 0,12) | 0,510 | **0,014** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,200 ± 0,14) | 0,407 | **0,035** | 0,817 |  |

***\* Wilcoxon test***

Sau mổ 1 ngày, hàm lượng MDA nhóm mổ *nội soi* tăng so với trước mổ; đến ngày 3 và ngày 7 sau mổ, hàm lượng MDA giảm so với ngày 1 sau mổ có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tại các thời điểm trước mổ, sau mổ 3 ngày, sau mổ 7 ngày sự khác biệt về MDA không có ý nghĩa với p > 0,05.

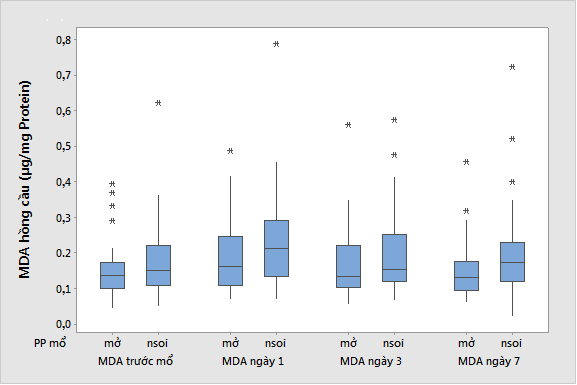
**Bảng 3.34.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm ***mổ mở*** tại các thời điểm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=26)** | MDA trước mổ  (0,161 ± 0,09) | MDA ngày 1  (0,197 ± 0,11) | MDA ngày 3  (0,177 ± 0,11) | MDA ngày 7  (0,151 ± 0,09) |
| MDA trước mổ  (0,161 ± 0,09) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,197 ± 0,11) | **0,036** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,177 ± 0,11) | 0,170 | 0,071 |  |  |
| MDA ngày 7  (0,151 ± 0,09) | 0,402 | **0,038** | 0,218 |  |

***\* Wilcoxon test***

Tương tự nhóm *nội soi*, ở nhóm *mổ mở* MDA hồng cầu trước mổ và sau

mổ 7 ngày đều thấp hơn sau mổ 1 ngày có ý nghĩa với p < 0,05; nhưng ở thời điểm sau mổ 3 ngày lại giảm đi so với sau mổ 1 ngày chưa có ý nghĩa với p > 0,05.



**Biểu đồ 3.6**. Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo cách phẫu thuật

**Bảng 3.35.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian phẫu thuật

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA**  (µg/mg Protein) | **n** | **Thời gian phẫu thuật** | | **p\*** |
| *< 130 phút (n=30)* | *≥ 130 phút (n=30)* |
| *trước mổ* | 60 | 0,186 ± 0,12 | 0,151 ± 0,07 | 0,387 |
| *sau mổ 1 ngày* | 60 | 0,227 ± 0,15 | 0,208 ± 0,09 | 0,912 |
| *sau mổ 3 ngày* | 60 | 0,195 ± 0,14 | 0,184 ± 0,09 | 0,802 |
| *sau mổ 7 ngày* | 60 | 0,192 ± 0,15 | 0,165 ± 0,07 | 0,756 |
| **p*\*\**** |  | **0,014** | **0,002** |  |

***\* Mann-Whitney test***

***\*\* Friedman test***

So sánh dọc 4 thời điểm, giá trị MDA ở cả hai nhóm có thời gian phẫu thuật dưới 130 phút hay lớn hơn 130 phút sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

với p < 0,05. So sánh tại từng thời điểm, giá trị MDA giữa hai nhóm sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.36.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian phẫu thuật ***dưới 130 phút*** tại các thời điểm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=30)** | MDA trước mổ  (0,186 ± 0,12) | MDA ngày 1  (0,227 ± 0,15) | MDA ngày 3  (0,195 ± 0,14) | MDA ngày 7  (0,192 ± 0,15) |
| MDA trước mổ  (0,186 ± 0,12) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,227 ± 0,15) | 0,067 |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,195 ± 0,14) | 0,797 | **0,043** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,192 ± 0,15) | 0,441 | **0,033** | 0,886 |  |

***\* Wilcoxon test***

So sánh theo từng cặp ở nhóm có thời gian phẫu thuật *dưới 130 phút* cho thấy giá trị MDA sau mổ 1 ngày so với trước mổ sự khác biệt không có ý

nghĩa thống kê với p > 0,05. Đến ngày 3 và ngày 7 sau mổ giá trị MDA giảm đi so với ngày 1 sau mổ có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

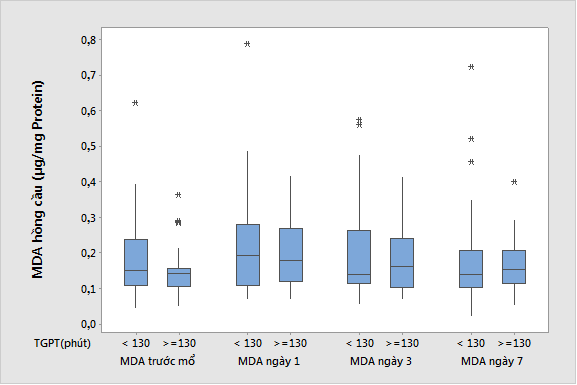
**Bảng 3.37.** So sánh MDA hồng cầu trong nhóm có thời gian phẫu thuật ***trên 130 phút*** tại các thời điểm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=30)** | MDA trước mổ  (0,151 ± 0,07) | MDA ngày 1  (0,208 ± 0,09) | MDA ngày 3  (0,184 ± 0,09) | MDA ngày 7  (0,165 ± 0,07) |
| MDA trước mổ  (0,151 ± 0,07) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,208 ± 0,09) | **0,001** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,184 ± 0,09) | **0,018** | **0,020** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,165 ± 0,07) | 0,289 | 0,052 | 0,442 |  |

***\* Wilcoxon test***

Ở nhóm có thời gian phẫu thuật *trên 130 phút*, giá trị MDA sau mổ 1 ngày tăng lên có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; đến ngày 7 sau mổ MDA

giảm đi chưa có ý nghĩa với p > 0,05. Tại thời điểm 3 ngày sau mổ giá trị MDA cao hơn so với trước mổ có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.



**Biểu đồ 3.7.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian phẫu thuật

**Bảng 3.38.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo mức độ phẫu thuật

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA** (µg/mg Protein) | **n** | **Mức độ phẫu thuật** | | **p\*** |
| *không mở rộng (n=49)* | *mở rộng (n=11)* |
| *trước mổ* | 60 | 0,177 ± 0,11 | 0,130 ± 0,04 | 0,221 |
| *sau mổ 1 ngày* | 60 | 0,229 ± 0,13 | 0,164 ± 0,08 | 0,122 |
| *sau mổ 3 ngày* | 60 | 0,201 ± 0,12 | 0,141 ± 0,07 | 0,067 |
| *sau mổ 7 ngày* | 60 | 0,179 ± 0,12 | 0,140 ± 0,06 | 0,24 |
| **p*\*\**** |  | **< 0,001** | 0,664 |  |

***\* Mann-Whitney test***

***\*\* Friedman test***

So sánh dọc theo 4 thời điểm, ở nhóm không mở rộng phẫu thuật sự thay

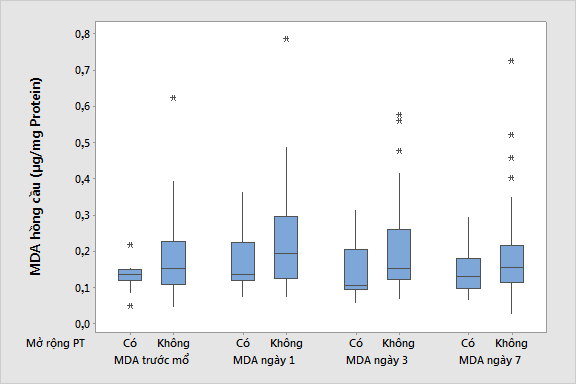
đổi MDA có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; ở nhóm có mở rộng phẫu thuật sự thay đổi MDA không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. So sánh tại từng thời điểm, giá trị MDA giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.39.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu ở nhóm ***không mở rộng phẫu thuật*** tại các thời điểm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=49)** | MDA trước mổ  (0,177 ± 0,11) | MDA ngày 1  (0,229 ± 0,13) | MDA ngày 3  (0,201 ± 0,12) | MDA ngày 7  (0,179 ± 0,12) |
| MDA trước mổ  (0,177 ± 0,11) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,229 ± 0,13) | **0,001** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,201 ± 0,12) | 0,231 | **0,009** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,179 ± 0,12) | 0,870 | **0,007** | 0,401 |  |

***\* Wilcoxon test***

Ở nhóm không mở rộng phẫu thuật , giá trị MDA giữa trước mổ với sau mổ 1 ngày, giữa sau mổ 1 ngày với sau mổ 3 ngày và 7 ngày sự thay đổi có ý nghĩa thông kê với p < 0,05; còn giữa trước mổ với sau mổ 3 ngày và sau mổ 7 ngày sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.



**Biểu đồ 3.8.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo mức độ phẫu thuật

***3.3.3. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ liên quan đến kết quả sớm sau phẫu thuật***

**Bảng 3.40.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian trung tiện

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA**  (µg/mg Protein) | **n** | **Thời gian trung tiện** | | **p\*** |
| *< 72 giờ (n=25)* | *≥ 72 giờ (n=35)* |
| *trước mổ* | 60 | 0,147 ± 0,07 | 0,184 ± 0,11 | 0,393 |
| *sau mổ 1 ngày* | 60 | 0,183 ± 0,07 | 0,242 ± 0,15 | 0,304 |
| *sau mổ 3 ngày* | 60 | 0,149 ± 0,06 | 0,219 ± 0,14 | 0,078 |
| *sau mổ 7 ngày* | 60 | 0,154 ± 0,07 | 0,196 ± 0,14 | 0,664 |
| **p*\*\**** |  | **0,004** | **0,039** |  |

***\* Mann-Whitney test***

***\*\* Friedman test***

So sánh dọc 4 thời điểm, MDA ở cả hai nhóm có thời gian trung tiện *dưới 72 giờ* hay *trên 72 giờ* sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. So sánh tại từng thời điểm, giữa hai nhóm sự khác biệt về MDA không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.41.** So sánh ghép cặp các thời điểm giá trị MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian trung tiện ***dưới 72 giờ***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=25)** | MDA trước mổ  (0,147 ± 0,07) | MDA ngày 1  (0,183 ± 0,07) | MDA ngày 3  (0,149 ± 0,06) | MDA ngày 7  (0,154 ± 0,07) |
| MDA trước mổ  (0,147 ± 0,07) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,183 ± 0,07) | **0,010** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,149 ± 0,06) | 0,647 | **0,006** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,154 ± 0,07) | 0,989 | **0,045** | 0,979 |  |

***\* Wilcoxon test***

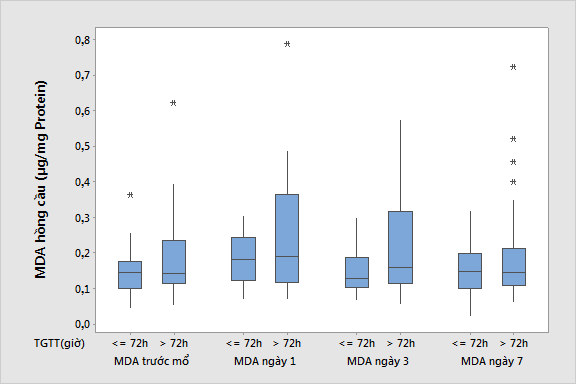
So sánh 4 thời điểm theo từng cặp ở nhóm có thời gian trung tiện *dưới 72 giờ* cho thấy hàm lượng MDA sau mổ 1 ngày tăng lên so với trước mổ, hàm lượng MDA sau mổ 3 ngày và 7 ngày giảm so với sau mổ 1 ngày có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; còn tại thời điểm sau mổ 3 ngày và 7 ngày sự khác biệt của MDA so với trước mổ không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.42.** So sánh ghép cặp các thời điểm MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian trung tiện ***trên 72 giờ***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=35)** | MDA trước mổ  (0,184 ± 0,11) | MDA ngày 1  (0,242 ± 0,15) | MDA ngày 3  (0,219 ± 0,14) | MDA ngày 7  (0,196 ± 0,14) |
| MDA trước mổ  (0,184 ± 0,11) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,242 ± 0,15) | **0,004** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,219 ± 0,14) | 0,157 | 0,078 |  |  |
| MDA ngày 7  (0,196 ± 0,14) | 0,787 | **0,042** | 0,314 |  |

***\* Wilcoxon test***

So với nhóm *dưới 72 giờ*, ở nhóm có thời gian trung tiện *trên 72 giờ*, MDA hồng cầu sau mổ 1 ngày tăng lên so với trước mổ, đến ngày 7 sau mổ giảm đi so với 1 ngày có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tại thời điểm ngày 3, MDA giảm đi so với ngày 1 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.



**Biểu đồ 3.9.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian trung tiện

**Bảng 3.43.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo số ngày sốt sau mổ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA**  (µg/mg Protein) | **n** | **Số ngày sốt sau mổ** | | **p\*** |
| *< 3 ngày (n=48)* | *≥ 3 ngày (n=12)* |
| *trước mổ* | 60 | 0,159 ± 0,10 | 0,205 ± 0,09 | 0,093 |
| *sau mổ 1 ngày* | 60 | 0,207 ± 0,13 | 0,257 ± 0,07 | **0,026** |
| *sau mổ 3 ngày* | 60 | 0,182 ± 0,11 | 0,224 ± 0,13 | 0,139 |
| *sau mổ 7 ngày* | 60 | 0,164 ± 0,10 | 0,238 ± 0,18 | 0,177 |
| **p*\*\**** |  | **0,007** | **0,04** |  |

***\* Mann-Whitney test***

***\*\* Friedman test***

So sánh dọc 4 thời điểm, giá trị MDA ở cả hai nhóm có số ngày sốt sau mổ *dưới 3 ngày* hay *trên 3 ngày* sự khác biệt giữa các thời điểm đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. So sánh tại thời điểm sau mổ 1 ngày, giá trị MDA ở nhóm *trên 3 ngày* lớn hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.44.** So sánh ghép cặp các thời điểm MDA hồng cầu ở nhóm có số ngày sốt sau mổ ***< 3 ngày***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=48)** | MDA trước mổ  (0,159 ± 0,10) | MDA ngày 1  (0,207 ± 0,13) | MDA ngày 3  (0,182 ± 0,11) | MDA ngày 7  (0,164 ± 0,10) |
| MDA trước mổ  (0,159 ± 0,10) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,207 ± 0,13) | **0,001** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,182 ± 0,11) | 0,103 | **0,021** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,164 ± 0,10) | 0,817 | **0,015** | 0,412 |  |

***\* Wilcoxon test***

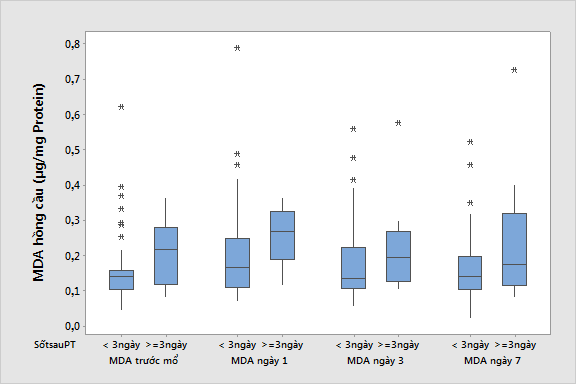
So sánh các thời điểm theo từng cặp, ở nhóm có thời gian trung tiện *dưới 72 giờ* cho thấy giá trị MDA sau mổ 1 ngày tăng lên so với trước mổ, sau mổ 3 ngày và 7 ngày giảm so với sau mổ 1 ngày có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; còn khi so sánh từng cặp các thời điểm khác sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.45.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu giữa các thời điểm ở nhóm có số ngày sốt sau mổ ***trên 3 ngày***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=12)** | MDA trước mổ  (0,205 ± 0,09) | MDA ngày 1  (0,257 ± 0,07) | MDA ngày 3  (0,224 ± 0,13) | MDA ngày 7  (0,238 ± 0,18) |
| MDA trước mổ  (0,205 ± 0,09) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,257 ± 0,07) | **0,049** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,224 ± 0,13) | 0,875 | 0,065 |  |  |
| MDA ngày 7  (0,238 ± 0,18) | 0,937 | 0,136 | 0,937 |  |

***\* Wilcoxon test***

So với nhóm *dưới 3 ngày*, ở nhóm có số ngày sốt *trên 3 ngày* giá trị MDA sau mổ 1 ngày tăng lên so với trước mổ với p < 0,05. Tại các thời điểm ngày 3, ngày 7 sau mổ MDA giảm chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.



**Biểu đồ 3.10.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo số ngày sốt sau mổ

**Bảng 3.46.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo thời gian nằm viện

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hàm lượng MDA**  (µg/mg Protein) | **n** | **Thời gian nằm viện** | | **p\*** |
| *< 10 ngày (n=35)* | *≥ 10 ngày (n=25)* |
| *trước mổ* | 60 | 0,139 ± 0,06 | 0,210 ± 0,13 | 0,067 |
| *sau mổ 1 ngày* | 60 | 0,188 ± 0,08 | 0,258 ± 0,16 | 0,144 |
| *sau mổ 3 ngày* | 60 | 0,168 ± 0,09 | 0,221 ± 0,14 | 0,175 |
| *sau mổ 7 ngày* | 60 | 0,157 ± 0,06 | 0,209 ± 0,17 | 0,893 |
| **p*\*\**** |  | **0,015** | **0,017** |  |

***\* Mann-Whitney test***

***\*\* Friedman test***

So sánh dọc theo 4 thời điểm, giá trị MDA ở cả hai nhóm có thời gian nằm viện *dưới 10 ngày* hay *trên 10 ngày* sự khác biệt giữa các thời điểm đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. So sánh tại từng thời điểm, giá trị MDA giữa hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.47.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu giữa các thời điểm ở nhóm có thời gian nằm viện ***dưới 10 ngày***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=35)** | MDA trước mổ  (0,139 ± 0,06) | MDA ngày 1  (0,188 ± 0,08) | MDA ngày 3  (0,168 ± 0,09) | MDA ngày 7  (0,157 ± 0,06) |
| MDA trước mổ  (0,139 ± 0,06) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,188 ± 0,08) | **0,002** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,168 ± 0,09) | 0,122 | **0,016** |  |  |
| MDA ngày 7  (0,157 ± 0,06) | 0,265 | **0,041** | 0,658 |  |

***\* Wilcoxon test***

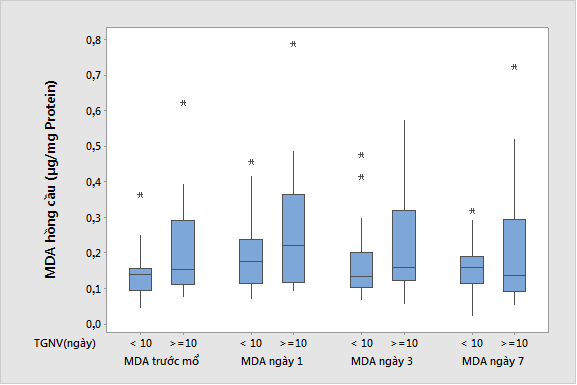
So sánh các thời điểm theo từng cặp ở nhóm có thời gian nằm viện *dưới 10 ngày* cho thấy giá trị MDA sau mổ 1 ngày tăng lên so với trước mổ, giá trị MDA sau mổ 3 ngày và 7 ngày giảm so với sau mổ 1 ngày có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; còn khi so sánh từng cặp các thời điểm khác sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

**Bảng 3.48.** So sánh ghép cặp MDA hồng cầu giữa các thời điểm trong nhóm có thời gian nằm viện ***trên 10 ngày***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **p\* (n=25)** | MDA trước mổ  (0,210 ± 0,13) | MDA ngày 1  (0,258 ± 0,16) | MDA ngày 3  (0,221 ± 0,14) | MDA ngày 7  (0,209 ± 0,17) |
| MDA trước mổ  (0,210 ± 0,13) |  |  |  |  |
| MDA ngày 1  (0,258 ± 0,16) | **0,015** |  |  |  |
| MDA ngày 3  (0,221 ± 0,14) | 0,767 | 0,065 |  |  |
| MDA ngày 7  (0,209 ± 0,17) | 0,375 | 0,054 | 0,619 |  |

***\* Wilcoxon test***

So với nhóm có thời gian nằm viện *dưới 10 ngày*, ở nhóm có thời gian nằm viện *trên 10 ngày* thấy giá trị MDA sau mổ 1 ngày tăng lên so với trước mổ có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; tại thời điểm sau mổ 3 ngày và 7 ngày MDA giảm so với sau mổ 1 ngày sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.



**Biểu đồ 3.11.** Hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm theo số ngày nằm viện sau mổ

**CHƯƠNG 4**

**BÀN LUẬN**

**4.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu và kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn**

***4.1.1. Tuổi, giới và chỉ số khối cơ thể***

*\* Tuổi và giới*

Kết quả ở bảng 3.1 và biểu đồ 3.1 cho thấy trong nhóm nghiên cứu tỉ lệ nam/nữ là 1,31; tuổi trung bình là 59,8 ± 11,9; thấp nhất là 29 tuổi; cao nhất là 87 tuổi; Lứa tuổi từ 50 - 69 gặp nhiều nhất chiếm tỉ lệ 66,2%. Kết quả này phù hợp các báo cáo trong nước và quốc tế cho thấy UTĐT là bệnh thường gặp sau tuổi 45, tỉ lệ mắc bệnh ở người từ 60 đến 79 tuổi cao gấp 50 lần so với những người dưới 40 tuổi và tỉ lệ nam gặp nhiều hơn nữ là đặc điểm chung ở hầu hết các quốc gia [[116](#_ENREF_116)].

Ở Việt Nam, chưa có thống kê chính xác cho tỷ lệ mắc UTĐT nhưng trong báo cáo của Bộ Y Tế năm 2014, trong số ung thư mới mắc nam chiếm 57% còn nữ 43% [[2](#_ENREF_2)]. Nghiên cứu của Lê Huy Hòa (2015) độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTĐT là 57,2 ± 14,8 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,19 [[117](#_ENREF_117)]. Nguyễn Thu Hường và CS (2015) có tỉ lệ nam/nữ là 1,1 và độ tuổi trên 40 chiếm tỉ lệ 86,2% [[118](#_ENREF_118)].

*\* Chỉ số khối cơ thể*

Béo phì là một yếu tố nguy cơ của UTĐT được thừa nhận ở các nước phát triển như Mỹ, phương Tây và thời gian gần đây được chứng minh là yếu tố góp phần gia tăng UTĐT tại Trung Quốc [[119](#_ENREF_119)]. Một nghiên cứu tại Mỹ năm 2013 trong tổng số 25.291 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II và III thì có 53,6% thừa cân (BMI ≥ 25), trong đó tỉ lệ béo phì (BMI ≥ 30) là 17,7% [[120](#_ENREF_120)]. Béo phì cũng được xác định là yếu tố tiên lượng xấu đến kết quả điều trị và làm tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân UTĐT [[121](#_ENREF_121)]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ UTĐT thừa cân chỉ có 16,2% (với BMI ≥ 23), tỉ lệ béo phì chỉ có 6,8% (với BMI ≥ 25) và không có trường hợp nào BMI ≥ 30. Hiện tại, chúng tôi chưa thấy có số liệu nào về tỉ lệ bệnh nhân UTĐT thừa cân và béo phì tại Việt Nam. Có lẽ, tỉ lệ béo phì thấp ở bệnh nhân UTĐT là điểm khác biệt của UTĐT tại Việt Nam bởi tỉ lệ béo phì trong dân số ở nước ta rất thấp. Theo báo cáo năm 2017 qua thống kê 195 nước thì trong số 20 quốc gia đông dân nhất, Việt Nam thuộc những nước có tỉ lệ béo phì thấp nhất (1,4 - 2%), còn Mỹ và Trung Quốc là hai nước có số người béo phì cao nhất thế giới [[122](#_ENREF_122)].

***4.1.2. Các chỉ số xét nghiệm máu***

*\* Tình trạng thiếu máu*

Triệu chứng thiếu máu là biểu hiện thường gặp ở bệnh nhân UTĐT, tỷ lệ thiếu máu khi chẩn đoán có thể từ 30-75% [[123](#_ENREF_123)]. Triệu chứng thiếu máu liên quan đến vị trí khối u, trong nghiên cứu của Edna T-H. và CS (2012) thiếu máu được tìm thấy ở 74,7% bệnh nhân bị ung thư ở manh tràng và đại tràng lên, 57,1% ở đại tràng ngang , 40,0% với đại tràng sigma [[124](#_ENREF_124)], Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng thiếu máu gặp 59,4% (bảng 3.2) và chúng tôi thấy rằng tỷ lệ này ở BN được phẫu thuật triệt căn không khác biệt so với tỉ lệ thiếu máu ở bệnh nhân UTĐT nói chung.

*\* Tỉ số bạch cầu (Neutrophil / Lymphocyte)*

Phản ứng miễn dịch của cơ thể với khối u UTĐT đang được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Viêm đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển và tiến triển của các khối u khác nhau. Ung thư có thể gây viêm cục bộ (phản ứng miễn dịch tại chỗ) hoặc gây ra đáp ứng viêm hệ thống. Phản ứng cục bộ được đánh giá bằng sự xâm nhập tế bào bạch cầu Lympho (Lymphocyte) vào khối u đại tràng và số lượng Lymphocyte ở khối u tăng lên đã được công nhận là một yếu tố dự báo tiên lượng tốt trong ung thư đại trực tràng, trong khi giảm sự thâm nhập lymphocyte trong các khối u có liên quan đến tiên lượng kém hơn [[125](#_ENREF_125)]. Sự thay đổi thành phần bạch cầu trong máu ngoại vi, cụ thể là sự tăng lên của bạch cầu trung tính (Neutrophil) là một biểu hiện của tình trạng đáp ứng viêm hệ thống, bên cạnh đó sự sụt giảm hoặc không tăng về mặt số lượng Lymphocyte có thể báo hiệu một phản ứng miễn dịch chống khối u tại chỗ kém. Do vậy, chỉ số Tỉ số bạch cầu (Neutrophil / Lymphocyte) ở máu ngoại vi có thể phản ánh tình trạng viêm và phản ứng miễn dịch của cơ thể với khối u và tỉ số này càng cao thì tiên lượng với UTĐT càng xấu [[126](#_ENREF_126)].

Trong nghiên cứu của Forget P. và CS (2017), tỉ số bạch cầu có giá trị bình thường là từ 0,75 - 3,53 [[115](#_ENREF_115)], nên đa số các nghiên cứu lựa chọn tỉ số bạch cầu ≥ 4 là điểm xuất hiện đáp ứng viêm hệ thống trong UTĐT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ số bạch cầu thấp nhất là 0,77; cao nhất là 21,04; tỉ số bạch cầu ≥ 4 gặp ở 20 BN chiếm tỉ lệ 27% (bảng 3.2). Trong nghiên cứu của Absenger G. và CS (2013), qua 302 bệnh nhân UTĐT giai đoạn II và III tác giả nhận thấy có 42,7% BN tỉ số bạch cầu ≥ 4 [[127](#_ENREF_127)], còn báo cáo của Kennelly R. P. và CS (2016) có 35,4% bệnh nhân UTĐT có tỉ số bạch cầu ≥ 4 [[128](#_ENREF_128)]. Ngoài ra, các tác giả cũng thấy tỉ số bạch cầu còn có tương quan với một số yếu tố bệnh học khác như: tỉ số này tăng cao thường gặp hơn ở BN tuổi cao, mức độ xâm lấn sâu hơn, giai đoạn bệnh muộn hơn (theo TMN) và nồng độ CEA cao trước mổ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích cho riêng độ xâm lấn T4b (tức là khối u xâm lấn đến tổ chức xung quanh) thì tỉ số bạch cầu ≥ 4 có liên quan đến tình trạng u xâm lấn tổ chức xung quanh với p<0,05 (bảng 3.6). Điều này một lần nữa giải thích khi u xâm lấn ra tổ chức xung quanh chứng tỏ phản ứng miễn dịch tại chỗ thất bại và khối u gây ra đáp ứng viêm hệ thống.

*\* Nồng độ CEA trước mổ*

CEA (Cacino Embryonic Antigen) là một kháng nguyên ung thư bào thai được sản xuất từ tế bào niêm mạc đường ruột ở thời kỳ bào thai được mô tả đầu tiên bởi Gold và Freedman năm 1965, ở người khỏe mạnh giá trị CEA có thể từ 0 - 10 ng/mL, nồng độ CEA tăng cao ở người trưởng thành là một dấu hiệu của ung thư đường ruột. Đối với UTĐT, nồng độ CEA có liên quan tỷ lệ thuận với giai đoạn bệnh và tỷ lệ tái phát sau mổ, mức độ CEA càng cao

thì khả năng ác tính của khối u càng cao và tiên lượng sau mổ càng xấu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ UTĐT có nồng độ CEA trước mổ > 10 ng/mL là 25,7% (bảng 3.2). Nguyễn Thị Thu Hường và CS (2015) trong 196 bệnh nhân UTĐT có 18,3% nồng độ CEA trước mổ > 10 ng/mL [[118](#_ENREF_118)]. Nghiên cứu của Lê Huy Hòa (2015) thì BN có nồng độ CEA trước mổ > 5 ng/mL chiếm tỉ lệ 42,2% [[117](#_ENREF_117)], còn trong nghiên cứu của Li Destri G. và CS (2015) nồng độ CEA trước mổ > 5.0 ng/mL xuất hiện ở 27,3% số BN và có tương quan với độ xâm lấn, di căn hạch, độ biệt hóa và giai đoạn bệnh [[129](#_ENREF_129)]. Như vậy, cùng với các nghiên cứu khác, tỉ lệ 74,3% bệnh nhân UTĐT nhưng có nồng độ CEA trước mổ bình thường (≤ 10 ng/mL) trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ CEA trước mổ không có giá trị trong tầm soát và chẩn đoán sớm UTĐT.

***4.1.3. Giải phẫu bệnh sau mổ***

Kết quả về đặc điểm giải phẫu bệnh của nhóm nghiên cứu được trình bày từ bảng 3.3 đến bảng 3.6. Qua so sánh, chúng tôi thấy kết quả giải phẫu bệnh cả về đại thể và vi thể ở nhóm BN nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác.

*\* Vị trí khối u* (phân bố vị trí u ở đại tràng trái và phải)

Trong nhóm nghiên cứu, 31 BN UTĐT phải và 43 BN UTĐT trái, tỉ lệ khối u ở đại tràng sigma cao nhất 44,6%. Trong các nghiên cứu dịch tễ với số lượng cỡ mẫu lớn cũng cho thấy UTĐT tỉ lệ ở bên trái nhiều hơn so với bên phải và tỉ lệ lớn nhất là vị trí u tại đại tràng sigma. Perdawid S. và CS (2012) với 9149 UTĐT được phẫu thuật có chuẩn bị thì ung thư đại tràng sigma có tỉ lệ cao nhất 45,5% [[130](#_ENREF_130)]. Nghiên cứu khác của Phipps A. I. và CS (2013) với 2173 UTĐT thì tỉ lệ ung thư ở đại tràng sigma 36,2% [[11](#_ENREF_11)]. Với các nghiên cứu trong nước, Nguyễn Quang Thái (2003) với 182 UTĐT được phẫu thuật thì u ở đại tràng sigma là 56,4% [[131](#_ENREF_131)], còn Lê Huy Hòa (2015) với 90 UTĐT phẫu thuật nội soi, tỉ lệ lớn nhất là khối u ở đại tràng sigma 35,6%; tiếp đến là

vị trí u ở manh tràng và đại tràng lên 25,6% [[117](#_ENREF_117)].

*\* Kích thước khối u*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước khối u trung bình là 6,1 ± 2,4 cm, kích thước u nhỏ nhất là 2 cm, lớn nhất là 12 cm. Đánh giá kích thước u theo chiều dọc, nghiên cứu của Nguyễn Quang Thái (2003) tỉ lệ khối u có kích thước >5cm là 46,62% (69/148 BN) [[131](#_ENREF_131)], nhưng tỉ lệ khối u có kích thước >5 cm của Lê Huy Hòa (2015) lại chỉ có 27,8% (25/90 BN) [[117](#_ENREF_117)]. Tuy nhiên, khác với các tác giả trên đánh giá kích thước khối u theo chiều dọc và chiều ngang chu vi đại tràng, chúng tôi xác định kích thước u theo một cách duy nhất là chọn độ dài lớn nhất của khối u. Với cách xác định như vậy, nghiên cứu của Kornprat P. và CS (2011) có kích thước trung bình 4,5 cm (0,6 cm - 15 cm) [[132](#_ENREF_132)], còn Mik M. và CS (2017) so sánh kích thước khối u theo vị trí trên 477 trường hợp UTĐT thấy kích thước trung bình của khối u ở đại tràng phải là 5,5 cm lớn hơn các khối u ở đại tràng trái có kích thước trung bình là 3,8 cm [[133](#_ENREF_133)].

*\* Tổng số hạch thu được*

Đoạn bệnh phẩm cắt đại tràng chứa khối u được kiểm tra và phẫu tích lấy hạch theo phương pháp thủ công bằng tay, kết quả cho thấy số hạch thu được trung bình trên mỗi BN là 15,47 ± 7,7 hạch (2-38 hạch, trung vị là 13.5 hạch), 27 BN thu được dưới 12 hạch chiếm tỉ lệ 36,5%. So sánh với một số nghiên cứu trong nước kiểm tra hạch theo cùng phương pháp, số lượng hạch thu được trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn của Nguyễn Quang Thái có số hạch trung bình là 19,5 hạch [[131](#_ENREF_131)] nhưng cao hơn kết quả của Lê Huy Hòa có số hạch trung bình là 10,3 hạch [[117](#_ENREF_117)].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tổng số hạch bạch huyết thu được có ảnh hưởng đến kết quả sống sau mổ UTĐT cho cả bệnh nhân ở giai đoạn II (không có di căn hạch) và giai đoạn III (có di căn hạch), mà cụ thể là nếu số lượng hạch thu được càng nhiều thì tỷ lệ sống sau mổ càng cao hơn [[134](#_ENREF_134)]. Trong hướng dẫn thực hành lâm sàng một số nghiên cứu khuyến cáo để xác định chắc chắn giai đoạn di căn hạch thì ít nhất phải kiểm tra được 12 hạch bạch huyết sau mổ. Tuy nhiên, số lượng hạch bạch huyết thu được sau phẫu thuật UTĐT là một biến phụ thuộc nhiều yếu tố và theo một đánh giá của McDonald J. R. và CS (2012), số lượng hạch trung bình rất khác nhau qua nhiều nghiên cứu, có thể từ 6 đến 21 hạch và một khảo sát tại các bệnh viện ở Mỹ năm 2008 cho thấy số BN thu được > 12 hạch chiếm tỉ lệ 75% [[135](#_ENREF_135)].

Theo nhiều nghiên cứu, số lượng hạch thu được phụ thuộc vào mức độ cắt bỏ trong mổ của phẫu thuật viên, tuổi và tình trạng bệnh nhân (người cao tuổi và béo phì có số lượng hạch bạch huyết ít hơn), vị trí khối u (khối u ở đại tràng phải thường có số lượng hạch nhiều hơn), kỹ thuật kiểm tra bệnh phẩm (sử dụng kỹ thuật loại trừ chất béo mạc treo sẽ thu được nhiều hạch hơn)... và số lượng hạch cũng có liên quan đến độ dài đoạn đại tràng được cắt bỏ, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích sự thay đổi số lượng hạch thu được theo một số yếu tố (bảng 3.5) thì chỉ có yếu tố kích thước khối u là có liên quan đến số lượng hạch thu được (p<0,05) và số lượng hạch thu được cũng chưa thấy mối liên hệ tương quan với độ dài bệnh phẩm (biểu đồ 3.2).

*\* Giai đoạn bệnh*

Kết quả phân loại giai đoạn bệnh sau mổ trong nhóm nghiên cứu giai đoạn I có 11 BN chiếm tỉ lệ 14,9%. Tỉ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác ở trong nước, Nguyễn Quang Thái (2003) giai đoạn I chỉ có 7,19% [[131](#_ENREF_131)]; Lê Huy Hòa (2015) với 90 trường hợp UTĐT tỉ lệ ung thư giai đoạn I chỉ có 4,4% [[117](#_ENREF_117)]. Kết quả này của chúng tôi không phản ánh tỉ lệ UTĐT được phát hiện sớm gia tăng so với trước bởi khi xem xét đến kết quả độ xâm lấn và di căn hạch, trong nhóm nghiên cứu có tỉ lệ di căn hạch là 41,9%; khối u đã xâm lấn tới thanh mạc (độ xâm lấn T3, T4) chiếm tới 81,1% và không có trường hợp nào khối u có độ xâm lấn T1. Ngoài ra, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ lựa chọn những BN thực hiện phẫu thuật triệt căn được nên trong nhóm nghiên cứu cũng không có BN ở giai đoạn IV, hoặc BN chưa có di căn xa nhưng khối u xâm lấn rộng không cắt được, do đó làm cho tỉ lệ ung thư ở giai đoạn I cao hơn các nghiên cứu trong nước khác.

***4.1.4. Phẫu thuật triệt căn***

Đặc điểm về phẫu thuật của nhóm nghiên cứu được trình bày ở các bảng 3.7; 3.8 và 3.9, trong đó có 32 BN được mổ mở và 42 BN được mổ nội soi. Tỉ lệ khối u ở đại tràng trái được phẫu thuật nội soi cao hơn so với khối u ở đại tràng phải (29/41 so với 13/28), những trường hợp phải tiến hành mở rộng phẫu thuật chủ yếu là phẫu thuật mổ mở (13/14 BN). Tỉ lệ phải làm hậu môn nhân tạo không tiến hành nối lưu thông phục hồi tiêu hóa ngay là 9,46%.

*\* Độ dài bệnh phẩm*.

Một trong những điểm khác biệt giữa cắt đoạn đại tràng trong điều trị ung thư so với các nguyên nhân lành tính đó là độ dài đoạn đại tràng được cắt bỏ. Đoạn đại tràng này phải đủ độ dài để đảm bảo yêu cầu về nạo vét hạch cũng như cách khối u ít nhất 5 cm. Rõ ràng, một bệnh phẩm có độ dài quá ngắn chắc chắn không thể đảm bảo nguyên tắc của một phẫu thuật triệt căn [[136](#_ENREF_136)].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ dài bệnh phẩm trung bình của nhóm nghiên cứu là 31,6 ± 17,14 cm. Qua tìm hiểu, chúng tôi thấy độ dài bệnh phẩm UTĐT rất khác nhau qua nhiều báo cáo, phụ thuộc vào phương pháp đo và xử lý bệnh phẩm. Trong nghiên cứu của Brown H. G. và CS (2004), độ dài bệnh phẩm trung bình là 28cm, nhưng bệnh phẩm được đo sau khi cố định formalin nên độ dài bệnh phẩm sẽ ngắn hơn so với bệnh phẩm được đo tươi [[137](#_ENREF_137)]. Trong các báo cáo thì độ dài lớn nhất là các bệnh phẩm trong phẫu thuật điều trị UTĐT theo phương pháp CME, là phương pháp cắt hoàn chỉnh mạc treo đại tràng với thắt mạch máu trung tâm (*complete mesocolic excision with central vascular ligation*). Trong nghiên cứu của West N. P. và CS (2012), bệnh phẩm đại tràng được phẫu thuật theo phương pháp CME có độ dài là 32,4 cm và trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào phải tiến hành phẫu thuật cắt toàn bộ đại tràng [[21](#_ENREF_21)]. Khi so với phương pháp CME, kết quả một nghiên cứu khác của West N. P. và CS (2009) cũng cho thấy bệnh phẩm được phẫu thuật theo phương pháp *truyền thống* ngắn hơn đáng kể khi so với bệnh phẩm được phẫu thuật theo phương pháp CME. Điều này được giải thích bởi trong phẫu thuật theo phương pháp CME, mép cắt đại tràng quy định phải cách khối u tối thiểu 10 cm [[138](#_ENREF_138)].

Về các yếu tố ảnh hưởng đến độ dài bệnh phẩm UTĐT, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các yếu tố *kiểu cắt đoạn đại tràng* có ảnh hưởng rõ rệt đến độ dài bệnh phẩm sau phẫu thuật (với p < 0,05; bảng 3.8). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lavy R. và CS (2015), giữa các kiểu cắt đoạn đại tràng độ dài bệnh phẩm khác nhau rõ rệt với độ dài theo cắt nửa đại tràng phải là 31±11 cm, cắt đại tràng trái là 19±8 cm, cắt toàn bộ đại tràng là 83 ± 27 cm [[139](#_ENREF_139)]. Còn trong nghiên cứu của Stracci F. và CS (2016), độ dài bệnh phẩm đại tràng được cắt bỏ có liên quan đến giới tính *nam, tuổi trẻ, giai đoạn bệnh cao hơn, mổ mở và khối u ở bên phải* [[140](#_ENREF_140)]. Ngoài ra, nghiên cứu của West N. P và CS (2012) còn cho biết độ dài bệnh phẩm cũng liên quan đến chỉ số khối cơ thể và kích thước khối u [[21](#_ENREF_21)].

*\* Thời gian phẫu thuật*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian phẫu thuật trung bình là 134,6 ± 38,7 phút, ngắn nhất là 75 phút, dài nhất là 270 phút. Thời gian phẫu thuật trung bình ở nhóm mổ nội soi là 142,4 ± 41,9 phút dài hơn so với nhóm mổ mở có thời gian trung bình là 124,4 ± 31,4 phút, ở nhóm có mở rộng phạm vi phẫu thuật thời gian trung bình là 158,2 ± 37,6 phút dài hơn so với nhóm không mở rộng phạm vi phẫu thuật có thời gian trung bình là 132,7 ± 37,9 phút, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 (bảng 3.9). So sánh giữa mổ nội soi và mổ mở trong phẫu thuật điều trị UTĐT các nghiên cứu đều cho thấy thời gian phẫu thuật ở mổ nội soi dài hơn mổ mở [[56](#_ENREF_56)]. Ở trong nước, Văn Tần và CS (2014) so sánh 50 UTĐT mổ nội với 50 UTĐT mổ mở tại Bệnh viện Bình Dân có kết quả thời gian phẫu thuật trung bình cả hai nhóm là 145 phút, trong đó nhóm mổ nội soi thời gian dài hơn nhóm mổ mở 15 phút [[141](#_ENREF_141)].

***4.1.5. Kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn***

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy tỉ lệ biến chứng sau mổ của nhóm nghiên cứu là 5,4% (4/74 BN), không có trường hợp nào gặp tai biến trong mổ. Tử vong sau mổ chúng tôi gặp 1 BN (nữ, 84 tuổi) do suy hô hấp xuất hiện sau mổ, diễn biến nặng, tử vong ngày thứ 2. Chảy máu miệng nối gặp 1 BN, xuất hiện ngày thứ 3 sau mổ, được điều trị nội khoa cầm máu, không phải can thiệp phẫu thuật. Áp xe tồn dư 1 BN xuất hiện ngày 7 sau mổ, nhiễm trùng gây toác vết mổ gặp 2 BN phải khâu lại vết mổ kỳ 2. Qua nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật điều trị UTĐT là kỹ thuật tương đối an toàn, có tỉ lệ biến chứng thấp, Lê Huy Hòa (2015) phẫu thuật nôi soi điều trị cho 90 BN có tỉ lệ tai biến-biến chứng là 7,7% (7/90) trong đó có 1 tai biến chảy máu trong mổ, 2 xì rò miệng nối vào ngày thứ 5 sau mổ [[117](#_ENREF_117)], Văn Tần và CS (2014) báo cáo tỉ lệ tai biến biến chứng là 4,2%, trong đó có 1 BN chảy máu sau mổ, 1 BN xì rò miệng nối và 2 BN toác vết mổ [[141](#_ENREF_141)].

Kết quả hồi phục sớm sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi thể hiện ở bảng 3.11. Thời gian trung tiện trung bình là 81,1 ± 2,2 giờ (khoảng: 34-130), ngày điều trị sau mổ trung bình là 9,5 ± 2,9 ngày (thấp nhất 6 ngày, cao nhất là 21 ngày). Do thiết kế nghiên cứu để đánh giá stress oxy hóa tại thời điểm sau mổ 7 ngày, nên những BN nằm viện sau mổ 6 ngày là do hoàn cảnh gia đình xin ra viện sớm, do vậy những BN này chúng tôi không có được kết quả

định lượng MDA tại thời điểm 7 ngày sau mổ.

Kết quả về ngày điều trị sau mổ của chúng tôi thấp hơn một số báo cáo trong nước khác. Văn Tần và CS [[141](#_ENREF_141)] có thời gian nằm viện sau mổ trung bình của nhóm phẫu thuật nội soi là 12,4 ngày và không khác so với nhóm mổ mở là 12,58 ngày. Nguyễn Minh Hiệp và CS (2014) [[142](#_ENREF_142)] phẫu thuật cho 93 trường hợp UTĐT trong đó 67 BN mổ mở, 26 BN mổ nội soi có thời gian nằm viện sau mổ là 11,5 ngày (5-31 ngày). Kết quả của chúng tôi thấp hơn có thể là do trong lựa chọn BN vào nghiên cứu chúng tôi loại trừ BN ung thư giai đoạn IV, còn trong báo cáo của các tác giả trên vẫn có một tỉ lệ BN ở giai đoạn IV được tiến hành phẫu thuật (của Văn Tần là 34%, của Nguyễn Minh Hiệp là 6,5%). Ngoài ra, nghiên cứu của Nguyễn Minh Hiệp được đánh giá trên đối tượng UTĐT có thiếu máu trước mổ cũng là một yếu tố làm cho ngày điều trị sau mổ kéo dài.

**4.2. Đặc điểm hàm lượng MDA trước mổ ở bệnh nhân ung thư đại tràng được điều trị phẫu thuật triệt căn**

***4.2.1. So sánh hàm lượng MDA tại mô bệnh, mô lành và hồng cầu máu ngoại vi***

Kết quả về hàm lượng MDA tại mô ung thư, mô lành đại tràng và ở hồng cầu máu ngoại vi bệnh nhân UTĐT được thể hiện ở bảng 3.12; 3.13 và các biểu đồ 3.3; 3.4.

Stress oxy hóa là tình trạng các gốc tự do (đặc biệt là các gốc tự do chứa oxy - ROS) được sinh ra quá nhiều, vượt quá hệ thống chống oxy hóa của cơ thể, dẫn đến quá trình oxy hóa lipid, protein, DNA và có thể làm hỏng đại phân tử của tế bào. ROS được biết là đóng một vai trò quan trọng trong việc khởi xướng và thúc đẩy liên quan đến quá trình sinh ung thư ở con người cũng như đã được chứng minh là gây được ung thư trên động vật thực nghiệm. Đối với UTĐT nhiều bằng chứng cho thấy rằng ROS, Stress oxy hoá đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế phân tử của bệnh.

MDA, sản phẩm cuối cùng của quá trình oxy hóa lipid, có khả năng gây

độc tế bào đã được đề xuất hoạt động như một chất kích thích khối u và là một tác nhân gây ung thư. Gần đây, một số nghiên cứu còn cho thấy MDA còn có thể là một chất chỉ thị sinh học đối với các khối u đường tiêu hóa nói chung và UTĐT [[93](#_ENREF_93)]. Nhiều nghiên cứu bệnh - chứng đánh giá tình trạng stress oxy hóa bằng chỉ số MDA đã cho thấy ở bệnh nhân UTĐT chỉ số này có sự khác biệt so với nhóm người khỏe mạnh [[88](#_ENREF_88)],[[89](#_ENREF_89)],[[90](#_ENREF_90)],[[91](#_ENREF_91)].

Nghiên cứu của chúng tôi không thiết kế so sánh với nhóm chứng, nhưng chúng tôi tiến hành so sánh MDA ở mô đại tràng bình thường so với mô ở vị trí ung thư. Kết quả ở bảng 3.12 và biểu đồ 3.3 cho thấy MDA ở mô ung thư tăng cao so với mô lành sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đây khi so sánh MDA ở mô lành và mô bệnh của bệnh nhân UTĐT.

Hendrickse C. và CS (1994) nghiên cứu trên 12 BN UTĐT cho kết quả mức độ MDA tại khối u cao hơn so với mô bình thường [[92](#_ENREF_92)], Skrzydlewska E. và CS (2005) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân UTĐT (trong đó 46 giai đoạn II, 29 ở giai đoạn III và 6 ở giai đoạn IV) kết quả cho thấy mức độ MDA khối u ở mọi giai đoạn bệnh thì đều tăng cao hơn khi so với MDA ở mô lành [[50](#_ENREF_50)], Veljković A. và CS (2016) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UTĐT cũng có kết quả MDA ở mô khối u và mô ở vùng rìa lân cận u (Surrounding tissue) đều cao hơn so với mô lành đại tràng [[52](#_ENREF_52)].

Sự gia tăng mức độ MDA ở mô bệnh trong nghiên cứu này một lần nữa chứng tỏ dù cơ chế chính xác của stress oxy hóa trong UTĐT chưa được biết đầy đủ nhưng rõ ràng quá trình oxy hóa các phân tử lipid diễn ra mạnh mẽ hơn ở tế bào ung thư so với tế bào đại tràng lành trên người bệnh UTĐT.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng tìm hiểu sự tương quan giữa hàm lượng MDA ở mô khối u và ở mô lành, kết quả cho thấy giữa hàm lượng MDA ở khối u và MDA mô bình thường có mối tương quan với hệ số tương quan Spearman *rs* = 0,549; p<0,001 (bảng 3.13; biểu đồ 3.4). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Hendrickse C. và CS [[92](#_ENREF_92)] có hệ số tương quan rs=0,63 và p<0,01. Như vậy, do hàm lượng MDA ở mô bệnh và MDA ở mô lành có mối liên hệ tương quan thuận với nhau chứng tỏ tình trạng stress oxy hóa không chỉ gia tăng ở mô ung thư mà còn xuất hiện cả ở mô lành của người bệnh UTĐT. Điều này cũng phù hợp với những nghiên cứu trên máu hay các chỉ số khác cho thấy có sự gia tăng stress oxy hóa ở người bệnh UTĐT so với người khỏe mạnh.

Về mối quan hệ giữa các chỉ số stress oxy hóa ở máu và mô đã được nhiều nghiên cứu tìm hiểu. Ở người, việc đo lường các dấu ấn sinh học về stress oxy hóa trong các mô rất khó khăn (ví dụ như mô xương) hoặc thậm chí là không thể (ví dụ: mô não, tim), do việc thu thập mô cần can thiệp xâm lấn và các ràng buộc đạo đức nghiên cứu. Vì thế, trong hầu hết các nghiên cứu của con người các thông số stress oxy hóa thường được đo trong máu hoặc các dịch thể mà sự thu thập ít gây ảnh hưởng sức khỏe. Trong trường hợp cần tìm hiểu tình trạng stress oxy hóa ở mô liên quan các nghiên cứu thường tiến hành trên mô hình động vật. Một đánh giá tổng quan qua 42 báo cáo về sự thay đổi thông số stress oxy hóa ở máu và mô của các cơ quan (não, tim, gan, thận, cơ, xương…) cho thấy, trên động vật thực nghiệm sau khi được gây tình trạng stress oxy hóa có sự thay đổi MDA cùng một hướng giữa máu và các mô, đặc biệt là sự thay đổi MDA trong máu tương quan khá chặt chẽ với sự thay đổi MDA ở mô cơ tim và gan [[143](#_ENREF_143)].

Nhiều nghiên cứu riêng lẻ cũng chứng minh có sự gia tăng MDA ở máu và mô ung thư bệnh nhân UTĐT, tuy nhiên trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giữa MDA hồng cầu và MDA ở mô đại tràng (mô lành cũng như mô ung thư) không có sự tương quan (bảng 3.13). Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng đánh giá trên 65 BN viêm ruột thừa cấp, Dumlu E. G. và CS (2014) cũng không thấy mối tương quan giữa thông số stress oxy hóa ở huyết thanh và mô ruột thừa viêm [[144](#_ENREF_144)]. Dumlu E. G. và CS cho rằng có thể hoạt động oxy hóa tại ruột thừa viêm có sự khác biệt so với máu và các thông số trong huyết thanh phản ánh tình trạng mất cân bằng oxy hóa tốt hơn. Khác với bệnh lý viêm ruột thừa, trong UTĐT hoạt động sinh học chính của khối u không phải là phản ứng viêm cấp tính, vì vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy hoạt động sinh học đặc thù của ung thư có thể dẫn đến tình trạng stress oxy hóa tại mô bệnh có đặc điểm khác biệt với trong mô máu.

**4.2.2. *Các yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng MDA ở mô bệnh và MDA ở hồng cầu máu ngoại vi***

*\* Tuổi*

So sánh giữa hai nhóm trên và dưới 60 tuổi, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ có xu hướng tăng ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi (bảng 3.22; p=0,065), còn MDA ở mô bệnh thì không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi (bảng 3.14).

Lý thuyết về lão hóa do Denham Harman đề xuất cách đây hơn 60 năm (1956) cho rằng cơ chế của lão hóa là do sự tích tụ các tác hại gây ra bởi các gốc tự do. Theo lý thuyết này, các gốc tự do như ROS và các tổn thương do stress oxy hóa gây ra được phát hiện ở các mô gia tăng theo tuổi [[145](#_ENREF_145)].

Một nghiên cứu được thực hiện trên đối tượng người khỏe mạnh có cả hai giới tính trong độ tuổi từ 18 đến 85, cho thấy có sự giảm đáng kể khả năng chống oxy hóa của huyết tương theo tuổi [[146](#_ENREF_146)]. Tìm hiểu mối liên quan giữa MDA hồng cầu với tuổi trên người khỏe mạnh các nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan dương đáng kể giữa mức MDA hồng cầu và tuổi của con người [[147](#_ENREF_147)]. Tuy nhiên, trên đối tượng BN bị bệnh ung thư, sự thay đổi của MDA theo tuổi có thể không giống như ở người khỏe mạnh vì sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid này còn có thể bị ảnh hưởng do hoạt động của khối u. Nghiên cứu của Gönenç A. và CS (2001) trên đối tượng BN ung thư vú cho thấy, giữa 2 nhóm tuổi trên 50 tuổi và dưới 50 tuổi không có sự khác biệt về MDA trong máu [[148](#_ENREF_148)].

*\* Giới tính*

Kết quả khảo sát hàm lượng MDA theo giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cả MDA hồng cầu trước mổ và ở mô bệnh đều không thấy

sự khác biệt giữa hai nhóm BN nam và nữ (bảng 3.15 và 3.23).

Tìm hiểu mối liên quan giữa giới tính và tình trạng stress oxy hóa trên

người khỏe mạnh, một số nghiên cứu có kết quả khác nhau. Nghiên cứu của Sailaja M. V. và CS (2015), qua khảo sát 109 người khỏe mạnh thì thấy hàm lượng MDA tăng dần theo tuổi mà không có sự khác biệt giữa hai giới nam và nữ [[149](#_ENREF_149)]. Tuy nhiên, Brunelli E. và CS (2014) lại cho thấy tình trạng stress oxy hóa trong cơ thểcủanam giới thì cao hơn so với ở nữ giới [[150](#_ENREF_150)]. Ngoài ra, dữ liệu lâm sàng và thực nghiệm cho thấy khả năng chống oxy hóa ở nữ giới cao hơn so với trên nam giới và sự khác biệt về khả năng chống oxy hóa theo giới có thể nằm ở nội tiết tố nữ Estrogen, bởi Estrogen hoạt động như một chất chống oxy hóa bằng cách trung hòa các gốc tự do với sự có mặt của nhóm phenolic hydroxyl [[151](#_ENREF_151)]. Như vậy, những nghiên cứu này chỉ ra rằng có một mối liên hệ rõ ràng giữa giới và stress oxy hóa ở người khỏe mạnh, mà phụ nữ dường như ít nhạy cảm với stress oxy hóa hơn.

Ở hầu hết các quốc gia, tỷ lệ mắc UTĐT ở nam giới cao hơn đáng kể so với phụ nữ. Chưa có lời giải thích thỏa đáng cho sự chệnh lệch này, ngoài lý do nữ giới phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ ít hơn nam giới, một nguyên nhân khác được đề cập đó là vai trò của nội tiết tố ở nữ [[152](#_ENREF_152)]. Trong nghiên cứu của chúng tôi giữa hai nhóm bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt về MDA, tuy nhiên, kết quả này nên cần được nghiên cứu thêm bởi cỡ mấu trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn nhỏ.

*\* Tình trạng thiếu máu*

Kết quả của chúng tôi đánh giá stress oxy hóa qua định lượng MDA ở hồng cầu trước mổ và MDA tại mô bệnh cho thấy mức độ MDA giữa hai nhóm thiếu máu và không có thiếu máu trước mổ sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3.16 và bảng 3.24; p>0,05).

Tìm hiểu sự liên kết giữa tình trạng thiếu máu và mức độ stress oxy hóa cũng được nhiều nghiên cứu quan tâm. Kurtoglu E. và CS (2003) so sánh MDA ở huyết tương của 63 BN thiếu máu do thiếu sắt và 30 người khỏe mạnh thì thấy MDA tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN thiếu máu và giảm đi sau 6 tuần điều trị bổ sung sắt [[153](#_ENREF_153)]. Thiếu máu cũng là triệu chứng thường gặp trong bệnh lý ung thư nói chung và UTĐT nói riêng. Macciò A. và CS (2015) nghiên cứu trên 888 BN ung thư thấy rằng mức độ stress oxy hóa tăng theo mức độ thiếu máu. Trong nghiên cứu này, Maccio A. và CS đánh giá stress oxy hóa thông qua định lượng tổng số ROS trong máu [[154](#_ENREF_154)].

*\* Tỉ số bạch cầu*

Nhiều bệnh ung thư phát triển tại các vị trí nhiễm trùng, có kích thích viêm mạn tính tại bất kể cơ quan nào, các tế bào viêm là những thành phần không thể thiếu, tham gia vào trong quá trình ung thư như: tăng sinh tế bào, "trốn thoát" miễn dịch, tân tạo mạch và di căn [[155](#_ENREF_155)].  ROS (các gốc tự do chứa oxy) được sinh ra bởi hoạt động của tế bào bạch cầu đa nhân trung tính (Neutrophil), có liên quan đến sự liên kết giữa quá trình viêm, stress oxy hóa và ung thư đã được nhiều nghiên cứu thừa nhận [[41](#_ENREF_41)]. Tỉ số bạch cầu (bằng tổng số Neutrophil máu ngoại vi chia cho tổng số Lymphocyte) liên quan đến đáp ứng viêm hệ thống cũng như phản ứng miễn dịch của khối u, ngày được quan tâm trong bệnh lý ung thư. Sự gia tăng tỉ số bạch cầu đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến kết quả điều trị nhiều khối u khác nhau trong đó có UTĐT [[127](#_ENREF_127)],[[126](#_ENREF_126)].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành tìm hiểu mối liên quan giữa tỉ số bạch cầu và hàm lượng MDA được coi là một chỉ số cho stress oxy hóa, kết quả cho thấy: hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ giữa hai nhóm có tỉ số bạch cầu < 4 và ≥ 4 không có sự khác biệt với p>0,05 (bảng 3.25), còn hàm lượng MDA mô bệnh ở nhóm có tỉ số bạch cầu < 4 có xu hướng cao hơn so với nhóm có tỉ số bạch cầu ≥ 4 nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p=0,092 (bảng 3.17). Kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt với một số nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa tỉ số bạch cầu và tình trạng stress oxy hóa.

Trên đối tượng nữ khỏe mạnh, không hút thuốc lá, số lượng bạch cầu

trung tính có sự tương quan với stress oxy hóa được đánh giá bằng thử nghiệm d-ROM trong máu [[156](#_ENREF_156)]. Trên đối tượng BN bị bệnh Crohn, một trạng thái có nguy cơ cao bị UTĐT, Eraldemir F. và CS (2016) nhận thấy MDA huyết thanh và tỉ số bạch cầu trong máu BN bị bệnh Crohn thể hoạt động đều cao hơn so với BN bị bệnh Crohn thể không hoạt động, và giá trị MDA cũng thay đổi phụ thuộc vào tỉ số bạch cầu [[157](#_ENREF_157)]. Trên đối tượng ung thư phổi, Mizuguchi S. và CS (2018) cũng thấy tỉ số bạch cầu tương quan thuận với tình trạng stress oxy hóa [[158](#_ENREF_158)]. Tuy nhiên, khác với nghiên cứu của chúng tôi, để loại bỏ ảnh hưởng của yếu tố giai đoạn bệnh đến kết quả nghiên cứu, Mizuguchi S. và CS tiến hành so sánh tỉ số bạch cầu và tình trạng stress oxy hóa được đánh giá qua thử nghiệm d-ROM chỉ trên đối tượng BN ở giai đoạn I.

*\* Nồng độ CEA trước mổ*

CEA (Cacino embryonic Antigen) là một chất chỉ thị hay dấu ấn sinh học (biomarker) nổi tiếng đối với các khối u đường tiêu hóa, nồng độ CEA tăng cao ở người trưởng thành là một dấu hiệu tiến triển bệnh của ung thư đường ruột nói chung và UTĐT nói riêng. Giá trị CEA trong tiên lượng bệnh nhân UTĐT cũng được nhiều nghiên cứu thực hiện và kết quả cho thấy nồng độ CEA cao trước phẫu thuật có tác động xấu đến kết quả sống sau mổ và độc lập với giai đoạn tiến triển của khối u. Trong hướng dẫn phân loại giai đoạn bệnh ung thư của AJCC lần thứ 7 năm 2010 cũng xếp CEA trước mổ là yếu tố có giá trị tiên lượng có thể áp dụng để theo dõi tái phát sau mổ trên lâm sàng [[12](#_ENREF_12)].

Từ vai trò của stress oxy hóa trong cơ chế sinh ung thư, một số nghiên cứu đã tiến hành so sánh giá trị MDA và CEA trước mổ và thấy rằng MDA cũng có thể trở thành một "*biomarker*" mới cho khối u đường tiêu hóa. Bitla A. R. và CS (2011) so sánh MDA huyết tương với CEA trên đối tượng BN ung thư dạ dày và người khỏe mạnh thì thấy MDA có giá trị chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày, độc lập với CEA, độ nhạy và độ đặc hiệu của MDA cao hơn so với CEA và sử dụng kết hợp MDA & CEA sẽ cho giá trị chẩn đoán tốt hơn so với sử dụng một mình CEA [[159](#_ENREF_159)]. Nghiên cứu theo dõi 43 BN ung thư đại trực tràng trước và sau điều trị hóa chất, Farias I. L. và CS (2011) cũng thấy rằng MDA huyết thanh có giá trị trong tiên lượng BN sau hóa trị [[104](#_ENREF_104)].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có nồng độ CEA trong máu hơn 10 ng/ml là 25,7% (bảng 3.2). Tiến hành so sánh giá trị MDA thấy cả MDA hồng cầu trước mổ và MDA mô bệnh đều không có sự khác biệt giữa hai nhóm BN có CEA > 10 ng/ml và CEA ≤ 10 ng/ml (bảng 3.18 và bảng 3.26). Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lauschke H. và CS [[93](#_ENREF_93)] trên 36 BN ung thư đại trực tràng thấy giữa MDA trong máu và CEA trước mổ không có mối quan hệ tương quan (r=0,055; p>0,05). Theo Lauschke H., sự không tương quan này có thể là do CEA chỉ tăng giai đoạn muộn còn MDA tăng cả ở BN giai đoạn sớm.

*\* Giai đoạn bệnh*

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh hàm lượng MDA ở các giai đoạn ung thư cho thấy trong mô bệnh hàm lượng MDA của các BN ở giai đoạn III cao hơn so với nhóm BN ở giai đoạn I và giai đoạn II, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3.19). Trong máu, hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ ở nhóm BN giai đoạn I lại cao hơn so với nhóm BN ở giai đoạn II, giai đoạn III và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (bảng 3.27).

Trong các nghiên cứu, giai đoạn bệnh là yếu tố ảnh hưởng mạnh mẽ nhất đến tình trạng stress oxy hóa ở mô bệnh của BN ung thư đại trực tràng. Nghiên cứu của Skrzydlewska E. và CS khi định lượng MDA ở mô bệnh của 81 BN ung thư đại trực tràng ở các giai đoạn II, III, và IV thấy MDA thấp nhất ở giai đoạn II, cao nhất ở giai đoạn IV và sự thay đổi MDA theo giai đoạn bệnh có ý nghĩa thống kê [[50](#_ENREF_50)]. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác về vai trò của ROS hay stress oxy hóa trong tiến triển UTĐT [[95](#_ENREF_95)],[[160](#_ENREF_160)].

Về hàm lượng MDA trong máu theo giai đoạn bệnh, trong các nghiên

cứu kết quả không có sự thống nhất. Yücel A. F. và CS khảo sát giá trị MDA trong huyết tương của 150 BN ung thư đại trực tràng ở các giai đoạn từ I-IV thấy hàm lượng MDA tăng dần theo giai đoạn bệnh và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001 [[94](#_ENREF_94)]. Wu R. và CS (2017) nghiên cứu trên 132 BN ung thư đại trực tràng, đánh giá stress oxy hóa bằng chỉ số OSI (oxidative stress index) là tỉ số giữa tổng số oxy hóa huyết thanh TOS (total oxidant status) trên tổng số chất chống oxy hóa huyết thanh TAS (total antioxidant status) thấy chỉ số OSI thấp nhất ở giai đoạn I, cao nhất ở giai đoạn III nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p>0,05 [[161](#_ENREF_161)]. Còn trong nghiên cứu của Lauschke H. và CS, hàm lượng MDA trong máu tăng dần theo độ xâm lấn khối u vào thành ruột nhưng không có sự khác biệt theo tình trạng di căn hạch hay di căn xa [[93](#_ENREF_93)].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy MDA hồng cầu trước mổ lại cao nhất là ở giai đoạn I và kết quả này không tương xứng với kết quả các nghiên cứu ở trên về chỉ số MDA trong máu theo giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, do số lượng BN ở giai đoạn I trong nghiên cứu của chúng tôi còn thấp, chỉ có 11 BN nên rất cần nghiên cứu thêm để khẳng định kết quả này.

*\* Kích thước khối u*

Phân tích sự thay đổi giá trị MDA theo kích thước khối u nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: sự thay đổi MDA mô bệnh theo nhóm kích thước khối u không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.20), nhưng hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ ở nhóm khối u kích thước < 6cm lớn hơn so với nhóm khối u kích thước *≥ 6cm* với p<0,05 (bảng 3.28).

Tìm hiểu về mối liên quan giữa stress oxy hóa với kích thước khối u ở BN ung thư đại trực tràng, Yücel A. F.và CS (2012) phân tích hàm lượng MDA trong máu theo các kích thước khối u khác nhau gồm: ≤ 3,9cm; 4,0 - 7,9cm và ≥ 8cm, kết quả không thấy có sự khác biệt về MDA theo kích thước khối u [[94](#_ENREF_94)]. Nghiên cứu của Inokuma T. và CS (2009) lại thấy stress oxy hóa có sự khác biệt giữa hai nhóm khối u có kích thước ≤ 4cm và > 4cm với khối u lớn hơn có stress oxy hóa cao hơn [[160](#_ENREF_160)]. Gerber M. và CS (1996) so sánh MDA theo hai nhóm kích thước khối u: ≤ 5cm và > 5cm thấy MDA cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kích thước u nhỏ hơn (p=0,04) [[95](#_ENREF_95)].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của Yücel và Inokuma, nhưng phù hợp với kết quả của Gerber. Với kết quả này, chúng tôi thấy rằng nên có thêm nghiên cứu để xác định mối liên quan giữa MDA ở hồng cầu với kích thước khối u, bởi nếu thực sự MDA hồng cầu tăng cao ở những khối u có kích thước nhỏ và ở giai đoạn I thì chỉ số này có thể có giá trị trong chẩn đoán sớm UTĐT.

*\* Vị trí khối u*

Đại tràng phải và đại tràng trái khác nhau về nguồn gốc phôi thai, đặc điểm giải phẫu và chức năng sinh lý. Các nghiên cứu cũng cho thấy giữa UTĐT phải và UTĐT trái còn có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng, đặc điểm đột biến gen, khả năng đáp ứng thuốc hóa trị và tiên lượng bệnh [[162](#_ENREF_162)]. Như vậy, giữa UTĐT phải và UTĐT trái có thể có sự khác biệt về stress oxy hóa? Tìm hiểu về sự khác biệt giữa UTĐT phải và UTĐT trái về tiến triển tái phát và di căn, Bauer K. M. và CS (2012) phát hiện quá trình phát triển bệnh khác nhau giữa UTĐT phải và UTĐT trái có liên quan đến gen chi phối hoạt động của enzym NADPH oxidase 4 (*NOX4*) là một loại trong họ enzym NADPH oxidase, mà sự ức chế hay hoạt hóa enzym này dẫn đến tăng hay giảm sản sinh ROS (các gốc tự do chứa oxy) [[163](#_ENREF_163)]. Và đây có thể là một trong những cơ chế dẫn đến thay đổi stress oxy hóa theo vị trí trong UTĐT.

Kết quả phân tích hàm lượng MDA giữa hai nhóm UTĐT phải và UTĐT trái trong nghiên cứu cho thấy hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ giữa hai nhóm không có sự khác biệt (p>0,05 bảng 3.29), nhưng hàm lượng MDA trong mô bệnh ở UTĐT phải cao hơn so với UTĐT trái với p<0,05 (bảng 3.21). Không có nhiều nghiên cứu báo cáo kết quả về so sánh tình trạng stress oxy hóa theo vị trí khối u cho riêng UTĐT. Nghiên cứu của Wu R. và CS có kết quả thông số stress oxy hóa trong máu không có sự khác biệt theo vị trí khối u, nhưng nghiên cứu này chỉ so sánh giữa khối u ở đại tràng và trực tràng [[161](#_ENREF_161)].

Nghiên cứu của chúng tôi không được thiết kế để phát hiện sự thay đổi hàm lượng MDA theo vị trí trong UTĐT, tuy nhiên khi kiểm tra phân bố BN chúng tôi nhận thấy giữa hai nhóm UTĐT phải và UTĐT trái không có sự khác biệt về tuổi trung bình, tỉ lệ giới tính, nồng độ CEA trước mổ, kích thước u, giai đoạn bệnh… nhưng có sự khác biệt về tỉ lệ thiếu máu (gặp nhiều ở UTĐT phải) và tỉ số bạch cầu (tỉ lệ tỉ số bạch cầu ≥ 4 gặp nhiều hơn ở UTĐT trái). Do sự thay đổi MDA ở mô bệnh có xu hướng liên quan đến tỉ số bạch cầu ≥ 4 (p=0,092 bảng 3.17) nên kết quả MDA ở mô bệnh UTĐT phải tăng cao hơn so với UTĐT trái cũng có thể còn do yếu tố tỉ số bạch cầu ≥ 4, vì vậy nên cần nghiên cứu thêm để khẳng định vấn đề này.

**4.3. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu ở bệnh nhân ung thư đại tràng sau phẫu thuật triệt căn**

***4.3.1. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu trước và sau phẫu thuật***

Những năm gần đây, stress oxy hóa được sử dụng là một công cụ để đánh giá tác động của phẫu thuật nói chung lên cơ thể người bệnh. Có ba con đường chính được cho là gây ra stress oxy hóa trong phẫu thuật bao gồm chấn thương cơ học có thể gây tổn thương mô trực tiếp, sự xâm nhập của vi khuẩn và tình trạng thiếu oxy mô. Các yếu tố này dẫn đến việc kích hoạt các tế bào miễn dịch, các tế bào bạch cầu trung tính và các đại thực bào gây ra sự phóng thích ROS và là nguyên nhân gây ra stress oxy hóa [[9](#_ENREF_9)].

Trong UTĐT hiện tượng gia tăng stress oxy hóa tại mô ung thư đã được nhiều nghiên cứu xác nhận. Như vậy, phẫu thuật điều trị ung thư là một quá trình phức tạp bởi mặc dù phẫu thuật có thể loại bỏ một phần lớn khối lượng oxy hóa của khối u, chấn thương phẫu thuật có thể kích thích phản ứng căng thẳng, dẫn đến việc giải phóng một lượng lớn các gốc tự do, phá vỡ sự cân bằng nội bộ của hệ thống oxy hóa - chống oxy hoá. Do vậy, sau phẫu thuật triệt căn UTĐT, tình trạng stress oxy hóa thay đổi có thể tăng lên hoặc giảm đi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với 74 BN được tiến hành phẫu thuật triệt căn thì chỉ có 60 BN có đủ kết quả định lượng MDA hồng cầu trong máu ngoại vi cả 4 thời điểm lấy máu (gồm 1 thời điểm trước mổ và 3 thời điểm sau mổ). Kết quả so sánh giữa 4 thời điểm của 60 BN này cho thấy, sau phẫu thuật 1 ngày hàm lượng MDA tăng lên so với trước phẫu thuật và đến ngày 3, ngày 7 sau phẫu thuật hàm lượng MDA giảm đi rõ rệt so với thời điểm ngày 1 sau phẫu thuật, nhưng vẫn không thấp hơn khi so với thời điểm trước phẫu thuật (bảng 3.30, 3.31 và biểu đồ 3.5).

Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác đánh giá mức độ stress oxy hóa ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng trước và sau phẫu thuật. Nghiên cứu của Lauschke H. và CS(2002) đánh giá stress oxy hóa bằng định lượng MDA trong máu sau phẫu thuật tại 3 thời điểm: sau 1 ngày, sau 10 ngày và sau 1 năm, tác giả thấy sau phẫu thuật 10 ngày tình trạng stress oxy hóa vẫn tăng lên và phải đến thời điểm 1 năm sau mổ mức độ stress oxy hóa mới giảm so với trước phẫu thuật. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, Lauschke H. và CSđánh giá sự thay đổi stress oxy hóa sau phẫu thuật trên 36 BN ung thư đại trực tràng so sánh với nhóm chứng là 18 BN phẫu thuật bụng không do bệnh lý ung thư [[93](#_ENREF_93)]. Trong nghiên cứu của Surinėnaitė B. và CS (2009), tác giả đánh giá stress oxy hóa cũng bằng định lượng MDA trong máu sau phẫu thuật trên 67 BN ở giai đoạn II, III tại hai thời điểm 7 và 14 ngày sau mổ. Kết quả cho thấy tại thời điểm 7 ngày chỉ có BN ở giai đoạn II hàm lượng MDA trong máu giảm rõ rệt so với trước mổ với p=0,003 [[101](#_ENREF_101)]. Còn nghiên cứu của Wu R. và CS (2017) đánh giá thay đổi stress oxy hóa sau phẫu thuật trên 26 BN bằng định lượng trạng thái oxy hóa tổng thể - TOS (*total oxidant status*) trong máu, tác giả nhận thấy tại thời điểm 48 giờ sau mổ hàm lượng TOS cao hơn so với trước phẫu thuật nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,652 [[161](#_ENREF_161)].

Những kết quả nghiên cứu của các tác giả nói trên cùng kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa khẳng định sự tác động của quá trình phẫu thuật triệt căn đến cân bằng oxy hóa ở BN UTĐT. Tại thời điểm 1 ngày sau mổ, sự tăng cao của MDA chứng tỏ hệ thống chống oxy hóa của cơ thể không thể thu dọn hết các gốc tự do được sinh ra quá nhiều trong quá trình phẫu thuật. Quá trình "dọn dẹp" này tiếp tục được thực hiện và đến ngày thứ 3 sau mổ thì mức độ stress oxy hóa đã giảm đi rõ rệt, tương ứng với thời kỳ phản ứng viêm kết thúc trên lâm sàng. Đối với phẫu thuật triệt căn điều trị UTĐT, 7 ngày sau mổ thường là khoảng thời gian kỳ vọng để cơ thể hồi phục và BN có thể ra viện, tuy nhiên trong nghiên của chúng tôi, mức độ MDA tại thời điểm 7 ngày sau mổ vẫn cao hơn so với trước phẫu thuật dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3.31) điều này cho thấy sau mổ 7 ngày có thể BN có sự hồi phục sức khỏe trên lâm sàng nhưng vẫn chưa có sự hồi phục về cân bằng oxy hóa.

***4.3.2. Liên quan của đặc điểm phẫu thuật đến sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ***

*\* Phương pháp phẫu thuật nội soi hay mổ mở*

Trong nghiên cứu này, với 60 BN có đầy đủ kết quả định lượng MDA hồng cầu tại 4 thời điểm trước và sau phẫu thuật, trong đó có 34 BN mổ nội soi và 26 BN mổ mở, chúng tôi tiến hành so sánh ảnh hưởng của phẫu thuật nội soi và mổ mở đến sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu. Kết quả ở bảng 3.32 cho thấy hàm lượng MDA hồng cầu giữa 2 nhóm mổ nội soi và mổ mở không có sự khác biệt ở cả 4 thời điểm, dù ở thời điểm sau mổ 7 ngày, hàm lượng MDA của nhóm mổ nội soi có xu hướng cao hơn nhóm mổ mở (p = 0,072). Còn kết quả so sánh ghép cặp theo từng nhóm ở bảng 3.33 và 3.34 cho thấy cả 2 nhóm MDA sau mổ 1 ngày đều tăng so với trước mổ (p < 0,05), đến ngày 3 sau mổ trong khi MDA ở nhóm nội soi giảm đi so với thời điểm 1 ngày sau mổ có ý nghĩa thông kê thì ở nhóm mổ mở MDA tại thời điểm ngày 3 sau mổ chưa có sự khác biệt so với thời điểm ngày 1 sau mổ. Như vậy, so sánh sự thay đổi MDA giữa 2 nhóm chúng tôi thấy, sau mổ 1 ngày cả 2 nhóm đều có sự gia tăng tình trạng stress oxy hóa, đến ngày 3 sau mổ ở nhóm nội soi tình trạng stress oxy hóa giảm đi nhanh hơn nhưng đến thời điểm ngày 7 sau mổ sự phục hồi cân bằng oxy hóa ở nhóm mổ nội soi lại có xu hướng chậm hơn so với nhóm mổ mở.

Việc tìm hiểu ảnh hưởng của phẫu thuật nội soi hay mổ mở đến thay đổi tình trạng stress oxy hóa trong phẫu thuật bụng nói chung và phẫu thuật đại trực tràng nói riêng được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Aktimur R. và CS (2016) tiến hành so sánh ảnh hưởng của phẫu thuật nội soi và mổ mở đến tình trạng stress oxy hóa trên bệnh nhân viêm ruột thừa cấp. Trong nghiên cứu này, tình trạng stress oxy hóa được đánh giá bằng định lượng TOS trong máu, kết quả cho thấy tình trạng stress oxy hóa giảm đáng kể ở BN được tiến hành phẫu thuật cắt ruột thừa nội soi [[85](#_ENREF_85)]. Với phẫu thuật đại tràng, Madsen M. T. và CS (2012) tiến hành đánh giá tình trạng stress oxy hóa đối với phẫu thuật cắt đoạn đại tràng sigma giữa nội soi và mổ mở bằng định lượng MDA trong máu. Kết quả cho thấy giữa hai nhóm nội soi và mổ mở không thấy có sự khác biệt về thay đổi stress oxy hóa sau mổ, tuy nhiên, đối tượng của nghiên cứu này lại bao gồm cả bệnh nhân ung thư và không ung thư [[103](#_ENREF_103)].

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác được thiết kế để đánh giá sự thay đổi stress oxy hóa sau mổ giữa 2 phương pháp nội soi và mổ mở trên đối tượng BN ung thư đại trực tràng được phẫu thuật triệt căn, Pappas-Gogos G. và CS (2013) đã chia 60 BN ung thư đại tràng và trực tràng ở giai đoạn I, II, III ngẫu nhiên thành hai nhóm, mỗi nhóm gồm 30 BN tương tự như nhau về tuổi, tỷ lệ giới tính và chỉ số BMI, một nhóm được điều trị phẫu thuật nội soi và nhóm kia được điều trị phẫu thuật mổ mở, sự thay đổi stress oxy hóa được đánh giá bằng định lượng 8-Isoprotanes trong máu (một sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid) và các thời điểm đánh giá chỉ giới hạn trong vòng 24h sau phẫu thuật. Kết quả cho thấy phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại trực tràng có stress oxy hóa thấp hơn đáng kể so với mổ mở [[86](#_ENREF_86)]. Lý do cho sự khác biệt này theo Pappas-Gogos là do trong phẫu thuật nội soi sang chấn phẫu thuật do thao tác trên ruột, mạc treo, thành bụng ít hơn, dẫn đến tổn thương mô ít hơn và phản ứng viêm (nguồn quan trọng phát sinh gốc tự do) xảy ra ít hơn so với phẫu thuật mở.

Như vậy, so với nghiên cứu của Pappas-Gogos G. và CS, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa cho thấy ưu thế về giảm tình trạng stress oxy hóa ở nhóm nội soi so với nhóm mổ mở. Sự khác biệt này theo chúng tôi có thể đến từ yếu tố thời gian phẫu thuật. Trong nghiên cứu của Pappas-Gogos cả hai nhóm mổ nội soi và mổ mở đều có thời gian phẫu thuật trung bình là 120 phút, còn trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm mổ nội soi có thời gian phẫu thuật dài hơn đáng kể so với nhóm mổ mở (142,4±41,9 vs 124,4±31,4; p<0,05 bảng 3.9). Hơn nữa, trong phẫu thuật nội soi việc phải bơm căng ổ bụng bằng khí CO2 dẫn đến hiện tượng cản trở dòng máu đến và gây thiếu oxy mô các tạng, áp lực CO2 càng cao hoặc thời gian phẫu thuật càng dài thì tình trạng thiếu oxy của các tạng lại càng lớn hơn, và khi kết thúc phẫu thuật quá trình tái tưới máu sẽ dẫn đến gia tăng các gốc tự do.

*\* Thời gian phẫu thuật*

Phẫu thuật là một sang chấn với nhiều tác động lên cơ thể có thể gây ra tình trạng stress oxy hóa đã được công nhận và có nhiều nghiên cứu trong những năm gần đây. Thời gian phẫu thuật (TGPT) càng dài thì BN phải chịu đựng những tác động do phẫu thuật gây ra càng lớn và có thể dẫn đến tình trạng stress oxy hóa nặng nề hơn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm hiểu ảnh hưởng của TGPT đến sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu của BN được phẫu thuật cắt UTĐT theo các nhóm có TGPT khác nhau. Vì TGPT trung bình của nhóm nghiên cứu là 130 phút nên chúng tôi chia nhóm BN có đầy đủ kết quả MDA trước và sau mổ tại 4 thời điểm thành hai nhóm có TGPT trên 130 phút và dưới 130 phút. Kết quả ở bảng 3.35 cho thấy hàm lượng MDA hồng cầu của hai nhóm tại các thời điểm lấy máu trước và sau mổ đều không có sự khác biệt (p>0,05); tuy nhiên kiểm tra ghép cặp của từng nhóm theo các thời điểm (bảng 3.36 và 3.37) thì thấy, ở nhóm TGPT dưới 130 phút hàm lượng MDA trước mổ và sau mổ 1 ngày chưa thấy sự khác biệt nhưng ở nhóm TGPT trên 130 phút sau mổ 1 ngày MDA tăng lên rõ rệt, thậm chí đến ngày 3 vẫn cao hơn rõ rệt so với trước mổ. Ngoài ra, đến ngày 7 sau mổ ở nhóm TGPT dưới 130 phút hàm lượng MDA giảm đi rõ rệt so với ngày 1 sau mổ, trong khi đó ở nhóm TGPT trên 130 phút sự thay đổi hàm lượng MDA lại chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này chứng tỏ ở nhóm có TGPT trên 130 phút sau phẫu thuật hàm lượng MDA hồng cầu tăng nhanh hơn và giảm chậm hơn so với nhóm có TGPT dưới 130 phút.

Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác đánh giá ảnh hưởng của TGPT đến sự thay đổi stress oxy hóa sau mổ, mặc dù các phẫu thuật được thực hiện trên cơ quan khác không phải là đại tràng. Koźlik J. và CS (2015) so sánh hai nhóm bệnh nhân phẫu thuật nội soi phần phụ có TGPT trung bình là 20 phút và 40 phút, kết quả cho thấy TGPT ảnh hưởng rõ rệt đến mức độ nghiêm trọng stress oxy hóa [[164](#_ENREF_164)]. Kết quả tương tự cũng xuất hiện trong nghiên cứu của Ece I. và CS (2017) khi đánh giá sự thay đổi stress oxy hóa ở BN phẫu thuật nội soi cắt túi mật [[165](#_ENREF_165)].

*\* Mức độ phẫu thuật*

Trong nghiên cứu, dựa vào tính chất, đặc điểm phẫu thuật triệt căn đã thực hiện, chúng tôi xác định về mức độ phẫu thuật gồm hai nhóm. Nhóm BN có mở rộng phẫu thuật và không có mở rộng phẫu thuật. Những BN không phải mở rộng phẫu thuật là những BN chỉ có tiến hành cắt đoạn đại tràng theo từng vị trí khối u, những BN có mở rộng phẫu thuật là những BN ngoài tiến hành cắt đoạn đại tràng do có các tổn thương kết hợp phải tiến hành thêm các phẫu thuật khác như cắt dạ dày, cắt ruột non, cắt tử cung, buồng trứng… Như vậy, nhóm BN phải mở rộng thường có thời gian phẫu thuật dài hơn, chịu nhiều sang chấn phẫu thuật hơn và do đó, tất nhiên có thể gây stress oxy hóa nặng nề hơn so với BN không phải mở rộng phẫu thuật.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.38 và 3.39 cho thấy mặc dù hàm lượng MDA tại các thời điểm giữa hai nhóm mở rộng phẫu thuật và không mở rộng phẫu thuật chưa thấy sự khác biệt (p>0,05), nhưng ở nhóm không mở rộng phẫu thuật hàm lượng MDA sau mổ 1 ngày tăng rõ rệt khi so với trước mổ (p<0,05), trong khi ở nhóm có mở rộng phẫu thuật sự thay đổi MDA lại chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Điều này có nghĩa là ở nhóm nghiên cứu, sự mở rộng phẫu thuật không làm nặng thêm tình trạng stress oxy hóa sau mổ.

Đây là kết quả có vẻ "mâu thuẫn" với các lý thuyết về stress oxy hóa trong phẫu thuật, nhất là ở nhóm có mở rộng phẫu thuật, thời gian phẫu thuật còn kéo dài hơn so với nhóm không mở rộng phẫu thuật (bảng 3.9). Lý giải cho điều này chúng tối thấy rằng: *thứ nhất* có thể do số lượng BN nhóm có mở rộng phẫu thuật trong phân tích này còn ít (n=11), *thứ hai* có thể do tỉ lệ mổ nội soi và mổ mở ở hai nhóm có sự khác biệt lớn, ở nhóm không mở rộng phẫu thuật có 33 BN mổ nội soi và 16 BN mổ mở, trong khi ở nhóm có mở rộng phẫu thuật chỉ có 1 BN mổ nội soi còn lại 10 BN là mổ mở. Do vậy, nhưng yếu tố này có thể là những yếu tố nhiễu làm ảnh hưởng đến kết quả phân tích sự thay đổi stress oxy hóa theo mức độ phẫu thuật trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

***4.3.3. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ liên quan đến kết quả sớm sau phẫu thuật triệt căn***

*\* Thời gian trung tiện*

Trung tiện là hiện tượng bình thường của đường tiêu hóa do hoạt động nhu động ruột tạo nên. Ngay sau phẫu thuật ổ bụng thường có hiện tượng liệt ruột nên sự xuất hiện của trung tiện là dấu hiệu biểu hiện chức năng đường tiêu hóa đã hồi phục. Thông thường, sau một khoảng thời gian trung tiện sẽ xuất hiện và khoảng thời gian này với phẫu thuật dạ dày là 24 - 48 giờ; với phẫu thuật đại tràng là sau 3 - 5 ngày [[166](#_ENREF_166)]. Rõ ràng các yếu tố trong phẫu thuật ảnh hưởng đến thời gian xuất hiện trung tiện, nhưng cơ chế chính xác của liệt ruột sau mổ vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ [[167](#_ENREF_167)]. Hiện nay, một số nghiên cứu thực nghiệm trên động vật đề xuất vai trò của stress oxy hóa trong phẫu thuật gây ra tình trạng chậm trung tiện sau mổ.

Để tìm hiểu sự liên quan giữa hàm lượng MDA sau phẫu thuật và thời gian xuất hiện trung tiện (TGTT) đầu tiên sau mổ, chúng tôi tiến hành chia BN thành hai nhóm có TGTT sau mổ dưới 72 giờ và trên 72 giờ và so sánh giá trị MDA tại các thời điểm sau mổ. Kết quả cho thấy tại các thời điểm hàm lượng MDA hồng cầu giữa hai nhóm không có sự khác biệt (bảng 3.40). Tuy nhiên, so sánh ghép cặp theo từng nhóm thì thấy ở thời điểm ngày 3 sau mổ, MDA ở nhóm TGTT dưới 72 giờ đã giảm rõ rệt so với ngày 1 sau mổ với p < 0,05; trong khi ở nhóm TGTT trên 72 giờ giá trị MDA tại thời điểm ngày 3 sau mổ so với 1 ngày sau mổ sự thay đổi chưa có ý nghĩa (p>0,05) (bảng 3.41 và 3.42). Điều này cho thấy đến ngày 3 sau mổ, ở nhóm TGTT dưới 72 giờ tình trạng stress oxy hóa giảm đi rõ hơn so với nhóm có TGTT trên 72 giờ. Như vậy, kết quả nghiên cứu này cũng xác nhận có mối tương quan giữa tình trạng stress oxy hóa với thời gian xuất hiện trung tiện sau phẫu thuật.

Ngoài tác nhân gây mê làm giãn cơ có thể ảnh hưởng đến chức năng của ruột, thì bản thân phẫu thuật trên đại tràng cũng ảnh hưởng đến thời gian xuất hiện trung tiện. Phẫu thuật có thể tác động trực tiếp thông qua các stress phẫu thuật và thao tác cơ học trực tiếp trên ruột gây ra một sự kích thích đột ngột thần kinh giao cảm ruột, ức chế thần kinh phó giao cảm và làm chậm chức năng ruột. Phẫu thuật cũng có thể tác động gián tiếp thông qua hiện tượng phù nề, chảy máu ở ruột dẫn đến hoạt hóa của bạch cầu trung tính, giải phóng các chất trung gian hóa học của viêm và những yếu tố tại chỗ này gây ức chế cho các tế bào thần kinh chi phối cơ trơn, từ đó làm giảm nhu động ruột [[168](#_ENREF_168)], mà những yếu tố này chính là nguồn gốc phát sinh stress oxy hóa trong phẫu thuật. Đây là cơ sở lý thuyết giải thích thỏa đáng cho kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Trong những nghiên cứu sâu hơn, Zhuang C-L. và CS (2015) tìm hiểu sự thay đổi hàm lượng MDA ở mô đại tràng của chuột và tình trạng hoạt động của đường tiêu hóa trên cả hai loại phẫu thuật có thao tác trên ruột và không có thao tác gì đến ruột. Kết quả cho thấy trên cả hai loại phẫu thuật sự gia tăng stress oxy hóa đều tỷ lệ thuận với mức độ liệt ruột sau mổ, từ đó tác giả kết luận với phẫu thuật không thao tác trên ruột (không có hiện tượng viêm ruột) thì stress oxy hóa là cơ chế chính gây tình trạng liệt ruột [[169](#_ENREF_169)]. Còn Tan S. và CS (2014) nghiên cứu mối quan hệ giữa thời gian phúc mạc tiếp xúc với không khí với tình trạng nhu động ruột và phản ứng stress oxy hóa ở những con chuột chỉ tiến hành phẫu thuật không có thao tác trên ruột. Kết quả cho thấy thời gian phúc mạc tiếp xúc với không khí càng dài dẫn đến giảm nhu động ruột và gia tăng phản ứng stress oxy hóa [[61](#_ENREF_61)].

*\* Số ngày sốt sau mổ*

Sốt sau mổ là hiện tượng phổ biến trong vài ngày đầu sau phẫu thuật lớn. Hầu hết sốt xuất hiện sớm sau phẫu thuật là do kích thích viêm của phẫu thuật và sẽ được cơ thể giải quyết một cách tự nhiên mà không cần sự can thiệp của thuốc. Tuy nhiên, sốt hậu phẫu vẫn có thể là biểu hiện của một biến chứng nghiêm trọng. Nguyên nhân gây sốt xảy ra sau phẫu thuật có thể bao gồm các bệnh nhiễm trùng và không nhiễm trùng. Sốt có thể phát sinh do phẫu thuật như nhiễm trùng vết mổ, viêm phúc mạc, viêm rò miệng nối hoặc từ các bệnh ít liên quan đến cuộc mổ khác như: viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng đường tiết niệu, sốt do truyền máu, sốt do thuốc hay huyết khối tĩnh mạch sâu… [[170](#_ENREF_170)]. Cơ chế của sốt rất phức tạp và còn phụ thuộc vào nguyên nhân gây sốt, nhưng người ta thấy rằng một lượng lớn các chất trung gian hóa học trong viêm như Interleukin là các chất gây sốt nội sinh và các chất gây sốt ngoại sinh là các thành phần tế bào vi khuẩn có thể hoạt hóa bạch cầu đa nhân, các đại thực bào. Hay tình trạng thiếu oxy, hoại tử liên quan đến phản ứng viêm cũng kích thích giải phóng glutamate và các cytokine gây viêm [[171](#_ENREF_171)]. Như vậy, trong phản ứng sốt sẽ sản sinh ra một lượng lớn các gốc tự do và do đó, tình trạng sốt có thể dẫn đến sự thay đổi stress oxy hóa.

Để tìm hiểu ảnh hưởng của thời gian sốt sau mổ đến sự thay đổi stress oxy hóa sau phẫu thuật, chúng tôi tiến hành so sánh hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ giữa hai nhóm có thời gian sốt dưới 3 ngày và từ 3 ngày trở lên. Kết quả cho thấy tại các thời điểm sau mổ giá trị MDA ở nhóm sốt < 3 ngày đều thấp hơn so với nhóm sốt *≥* 3 ngày, và đặc biệt là tại thời điểm sau mổ 1 ngày giá trị MDA ở nhóm sốt < 3 ngày thấp hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 (bảng 3.43). Ngoài ra, giá trị MDA ở nhóm có số ngày sốt < 3 ngày tại thời điểm 3 ngày và 7 ngày sau mổ đều thấp hơn rõ rệt so với thời điểm 1 ngày sau mổ (bảng 3.44), trong khi ở nhóm có số ngày sốt ≥ 3 ngày sự thay đổi của MDA chưa có ý nghĩa với p>0,05 (bảng 3.45). Điều này chứng tỏ sau mổ tại thời điểm ngày 3 và ngày 7 tình trạng stress oxy hóa ở nhóm có số ngày sốt < 3 ngày giảm đi nhanh hơn so với nhóm có số ngày sốt ≥ 3 ngày.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rõ ràng có mối liên quan giữa thời gian sốt và sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau phẫu thuật, thời gian sốt sau mổ kéo dài dẫn đến gia tăng các gốc tự do và sẽ làm chậm quá trình phục hồi cân bằng oxy hóa.

*\* Số ngày nằm điều trị sau phẫu thuật*

Thông thường với phẫu thuật triệt căn điều trị UTĐT, sau mổ 7-10 ngày BN sẽ hồi phục và có thể xuất viện. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, thời gian nằm viện sau mổ (TGNVSM) trung bình là 9,5 ± 2,9 ngày, nên để tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng stress oxy hóa sau phẫu thuật và thời gian nằm viện chúng tôi chia BN thành hai nhóm: nhóm có TGNVSM < 10 ngày và nhóm có TGNVSM *≥* 10 ngày, sau đó tiến hành so sánh hàm lượng MDA hồng cầu tại các thời điểm sau mổ. Kết quả cho thấy tại các thời điểm giá trị MDA ở hai nhóm sự khác biệt chưa thấy có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.46); tuy nhiên, kết quả khi so sánh ghép cặp theo từng nhóm cho thấy ở nhóm TGNVSM < 10 ngày giá trị MDA tại ngày 3 và ngày 7 sau mổ giảm đi rõ rệt so với ngày 1 sau mổ, trong khi ở nhóm có TGNVSM *≥* 10 ngày sự khác biệt về giá trị MDA giữa ngày 3, ngày 7 với ngày 1 sau mổ chưa có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.47 và 3.48). Điều này cho thấy ở nhóm có TGNVSM < 10 ngày tình trạng stress oxy hóa sau mổ có xu hướng giảm nhanh hơn so với nhóm có TGNVSM *≥* 10 ngày.

Bên cạnh tỉ lệ tử vong, tỉ lệ tai biến-biến chứng thì TGNVSM là một trong những tiêu chuẩn để đánh giá chất lượng phẫu thuật, chất lượng chăm sóc sau mổ. Đối với phẫu thuật điều trị UTĐT có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến TGNVSM. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng TGNVSM kéo dài có liên quan đến đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân trước mổ như tuổi cao, mức albumin thấp và tỉ số bạch cầu cao, khối u có biến chứng tắc ruột, thủng … và đặc biệt là xuất hiện biến chứng sau phẫu thuật (chảy máu, xì rò miệng nối, nhiễm khuẩn...) [[172](#_ENREF_172)],[[173](#_ENREF_173)].

Trong các yếu tố kể trên nhiều yếu tố như tình trạng viêm nhiễm, sang chấn phẫu thuật, biến chứng xì rò miệng nối có cùng mối liên quan đến cơ chế stress oxy hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ giảm đi chậm hay gặp ở những BN có thời gian sốt, thời gian trung tiện sau mổ kéo dài mà những yếu tố này cũng thường làm cho việc hồi phục sức khỏe sau mổ chậm hơn, dẫn đến thời gian nằm viện sau mổ lâu hơn.

**KẾT LUẬN**

Tiến hành nghiên cứu xác định hàm lượng MDA và khảo sát sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau mổ ở 74 bệnh nhân ung thư đại tràng được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Quân y 103 trong thời gian từ tháng 3/2015 đến tháng 1/2017, chúng tôi rút ra hai kết luận sau.

1. **Hàm lượng MDA ở mô u cao hơn so với mô lành đại tràng và giữa chúng có tương quan thuận khá chặt chẽ. Hàm lượng MDA mô u cao hơn ở nhóm ung thư đại tràng phải.**

* Giá trị hàm lượng MDA ở mô lành đại tràng là 1,52 ± 0,56 (µg/g mẫu), ở mô u là 1,73 ± 0,77 (µg/g mẫu), Hàm lượng MDA ở mô u cao hơn so với ở mô lành đại tràng, giữa hàm lượng MDA mô u và mô lành có tương quan với hệ số tương quan r = 0,549.
* Hàm lượng MDA mô u ở bệnh nhân UTĐT phải (1,92 ± 0,71 µg/g mẫu) cao hơn so với UTĐT trái (1,59 ± 0,77 µg/g mẫu).
* Giá trị hàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi trước mổ là 0,167 ± 0,10 (µg/mg Protein). Hàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi trước mổ ở nhóm có kích thước khối u < 6cm cao hơn nhóm có kích thước khối u ≥ 6cm.
* Giữa hàm lượng MDA mô u với hàm lượng MDA hồng cầu trước mổ không thấy sự tương quan.

1. **Sau phẫu thuật triệt căn, hàm lượng MDA hồng cầu tăng cao nhất ở thời điểm sau mổ 1 ngày, sau đó có xu hướng giảm dần theo thời gian điều trị nhưng vẫn không thấp hơn so với lúc trước mổ. Sự thay đổi hàm lượng MDA hồng cầu sau phẫu thuật triệt căn có liên quan đến đặc điểm phẫu thuật và một số kết quả sớm sau mổ.**

* So với các thời điểm còn lại, hàm lượng MDA hồng cầu ở thời điểm sau mổ 1 ngày đều cao hơn có ý nghĩa thống kê.
* Giữa 3 thời điểm trước mổ, sau mổ 3 ngày, sau mổ 7 ngày hàm lượng MDA hồng cầu không có sự khác biệt.
* Đến thời điểm ngày 3 sau mổ, hàm lượng MDA hồng cầu ở nhóm mổ nội soi giảm nhanh hơn so nhóm mổ mở.
* Sau mổ 1 ngày hàm lượng MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian phẫu thuật ≥ 130 phút thì tăng nhanh hơn, đến ngày 7 sau mổ lại giảm chậm hơn so với nhóm có thời gian phẫu thuật < 130 phút.
* Đến thời điểm ngày 3 sau mổ, hàm lượng MDA hồng cầu ở nhóm có thời gian trung tiện ≥ 72 giờ giảm chậm hơn so nhóm có thời gian trung tiện < 72 giờ.
* Đến thời điểm 3 ngày và 7 ngày sau mổ, ở nhóm có số ngày sốt sau mổ ≥ 3 ngày và thời gian nằm viện sau mổ ≥ 10 ngày, hàm lượng MDA hồng cầu giảm chậm hơn so với nhóm có ngày sốt sau mổ < 3 ngày và thời gian nằm viện sau mổ < 10 ngày.

**KIẾN NGHỊ**

Trên cơ sở những kết quả nghiên cứu và các kết luận của luận án, chúng tôi có ý kiến đề xuất sau:

Cần tiếp tục nghiên cứu về vai trò của stress oxy hóa trong phẫu thuật triệt căn điều trị UTĐT, đặc biệt là giá trị của chỉ số hàm lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi để có thể áp dụng trên lâm sàng.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ**

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Phạm Mạnh Cường, Nguyễn Văn Xuyên (2018). Tìm hiểu yếu tố liên quan đến độ dài đoạn đại tràng cắt bỏ sau phẫu thuật triệt căn điều trị ung thư đại tràng tại Bệnh viện Quân y 103. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 43(số chuyên đề ngoại bụng): 44-50.

2. Pham Manh Cuong, Nguyen Van Xuyen, Trinh Hong Thai (2019). Investigation on changes in the erythrocyte Malondialdehyde value in patients with colon cancer after radical surgery. *Journal of military pharmaco - medicine*, 44(2): 213-219.

3. Phạm Mạnh Cường, Nguyễn Văn Xuyên, Trịnh Hồng Thái (2019). So sánh tình trạng stress oxy hóa giữa mô khối u và mô lành đại tràng bằng chỉ số Malondialdehyde ở bệnh nhân ung thư đại tràng được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện QY 103. *Tạp chí y học Việt Nam*, 481(1): 71-75.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5): E359-E386. |
|  | Bộ Y Tế (2014). Diễn biến dịch tễ học và gánh nặng bệnh không lây nhiễm ở Việt Nam. *Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2014*, tr: 157-159. |
|  | Carini F., Mazzola M., Rappa F., et al. (2017). Colorectal carcinogenesis: Role of oxidative stress and antioxidants. *Anticancer research*, 37(9): 4759-4766. |
|  | Phạm Gia Khánh (2002). Ung thư đại tràng. *Bài giảng bệnh học ngoại khoa sau đại học*, tập II, Học viện Quân Y, Hà Nội: 277-290. |
|  | Van der Stok E. P., Spaander M. C., Grünhagen D. J., et al. (2017). Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(5): 297-315. |
|  | Steele S. R., Chang G. J., Hendren S., et al. (2015). Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 58(8): 713-725. |
|  | Horowitz M., Neeman E., Sharon E., et al. (2015). Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nature reviews Clinical oncology*, 12(4): 1-14. |
|  | Gottschalk A., Sharma S., Ford J., et al. (2010). The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 110(6): 1636-1643. |
|  | Rosenfeldt F., Wilson M., Lee G., et al. (2013). Oxidative stress in surgery in an ageing population: pathophysiology and therapy. *Experimental gerontology*, 48(1): 45-54. |
|  | Del Rio D., Stewart A. J., Pellegrini N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 15(4): 316-328. |
|  | Phipps A. I., Lindor N. M., Jenkins M. A., et al. (2013). Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: the Colon Cancer Family Registry. *Diseases of the colon and rectum*, 56(8): 937-944. |
|  | Edge S., Byrd D. R., Compton C., et al. (2010). Colon and Rectum. *In Book: AJCC Cancer Staging Manual seventh edition*, Springer, New York: 143-159. |
|  | Amin M. B., Edge S., Greene F., et al. (2017). Colon and Rectum. *In Book: AJCC Cancer Staging Manual eighth edition*, Springer, New York: 251-274. |
|  | The National Cancer Institute (2019). Colon Cancer Treatment – Health Professional Version. *In Book: PDQ Cancer Information Summaries*, Published online: February 22, 2019. |
|  | Vogel J. D., Eskicioglu C., Weiser M. R., et al. (2017). The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 60(10): 999-1017. |
|  | Venara A., Ridereau-Zins C., Toque L., et al. (2015). Water-enema multidetector computed tomography for planning surgery. *International journal of colorectal disease*, 30(5): 691-696. |
|  | Lehnert T., Methner M., Pollok A., et al. (2002). Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Annals of surgery*, 235(2): 217-225. |
|  | Govindarajan A., Coburn N. G., Kiss A., et al. (2006). Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(20): 1474-1481. |
|  | Maurer C. (2004). Colon cancer: resection standards. *Techniques in coloproctology*, 8(1): s29-s32. |
|  | Nelson H., Petrelli N., Carlin A., et al. (2001). Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute* 93(8): 583-596. |
|  | West N.P., Kobayashi H., Takahashi K., et al. (2012). Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *Journal of clinical oncology*, 30(15): 1763-1769. |
|  | Watanabe T., Muro K., Ajioka Y., et al. (2015). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2014 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*, 20(2): 207-239. |
|  | Bộ Y Tế (2013). *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh chuyên ngành ung bướu*" (Ban hành kèm theo Quyết định số: 3338/QĐ-BYT ngày 09 tháng 9 năm 2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế): 302-318. |
|  | Gordon P., Nivatvongs S. (2007). Malignant Neoplasms of the Colon: Treatment - Curative resection. *Principles and Practice of Surgery for the Colon Rectum and Anus,* Third Edition, Madison Avenue, New York: 542-555. |
|  | Biondo S., Martí-Ragué J., Kreisler E., et al. (2005). A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *The American journal of surgery*, 189(4): 377-383. |
|  | Trần Hữu Vinh (2014). Nhận xét kết quả của phẫu thuật một thì và hai thì trong điều trị tắc ruột cấp do ung thư đại tràng. *Tạp chí y học thực hành*, 927(8): 85-89. |
|  | Tilney H., Lovegrove R., Purkayastha S., et al. (2007). Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surgical endoscopy*, 21(2): 225-233. |
|  | Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et al. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1): 44-84. |
|  | Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1): 47-95 |
|  | Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., et al. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1): 9-19. |
|  | Devasagayam T. P. A., Tilak J. C., Boloor K. K., et al. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 52: 974-804. |
|  | Holmström K.M., Finkel T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(6): 411-421. |
|  | Kehrer J.P., Klotz L-O. (2015). Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. *Critical reviews in toxicology*, 45(9): 765-798. |
|  | Burt R. W. (2000). Colon cancer screening. *Gastroenterology*, 119(3): 837-853. |
|  | Fearon E. R., Vogelstein B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5): 759-767. |
|  | Colussi D., Brandi G., Bazzoli F., et al. (2013). Molecular pathways involved in colorectal cancer: implications for disease behavior and prevention. *International journal of molecular sciences*, 14(8): 16365-16385. |
|  | McGuckin M. A., Eri R., Simms L. A., et al. (2008). Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*, 15(1): 100-113. |
|  | Stone W. L., Krishnan K., Campbell S. E., et al. (2014). The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*, 6(3): 55-66. |
|  | Bhattacharyya A., Chattopadhyay R., Mitra S., et al. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2): 329-354. |
|  | Medzhitov R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203): 428-435. |
|  | Reuter S., Gupta S. C., Chaturvedi M. M., et al. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(11): 1603-1616. |
|  | Wang Z., Li S., Cao Y., et al. (2016). Oxidative stress and carbonyl lesions in ulcerative colitis and associated colorectal cancer. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016: 1-15. |
|  | Pitot H.C. (1993). The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 72(S3): 962-970 |
|  | Valko M., Rhodes C., Moncol J., et al. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1): 1-40. |
|  | Nishikawa M. (2008).Reactive oxygen species in tumor metastasis. *Cancer letters*, 266(1): 53-59. |
|  | Solomon H., Brosh R., Buganim Y., et al. (2010). Inactivation of the p53 tumor suppressor gene and activation of the Ras oncogene: cooperative events in tumorigenesis. *Discovery Medicine*, 9(48):448–454. |
|  | [Chang C. L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chang%20CL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12055083)., [Marra G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marra%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12055083)., [Chauhan D. P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chauhan%20DP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12055083). (2002). Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. [*Am J Physiol Cell Physiol*,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055083) 283(1): C148-C154. |
|  | [Franco R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Franco%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18372104)., [Schoneveld O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schoneveld%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18372104)., [Georgakilas A.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Georgakilas%20AG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18372104)., [et](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Panayiotidis%20MI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18372104) al. (2008). Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. [*Cancer Lett*,](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18372104)  266(1): 6-11. |
|  | Van der Logt E. M. J., Roelofs HMJ., Wobbes T., et al (2005). High oxygen radical production in patients with sporadic colorectal cancer.  Free Radical Biology and Medicine, 39(2):182–187. |
|  | Skrzydlewska E., Sulkowski S., Koda M., et al. (2005). Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 11(3): 403-406. |
|  | Chang D., Wang F., Zhao Y-S., et al. (2008). Evaluation of oxidative stress in colorectal cancer patients. *Biomedical and Environmental Sciences*, 21(4): 286-289. |
|  | Veljković A., Stanojević G., Branković B., et al. (2016). Parameters of oxidative stress in colon cancer tissue. *Acta Medica Medianae*, 55(3): 32-37. |
|  | Lee J-W., Shahzad M. M., Lin Y. G., et al. (2009). Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 15(8): 2695-2702. |
|  | Van den Tol P. M., Van Rossen E., Van Eijck C., et al. (1998). Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. *Annals of surgery*, 227(2): 242-248. |
|  | Van der Bij G. J., Oosterling S. J., Bögels M., et al. (2008). Blocking α2 integrins on rat CC531s colon carcinoma cells prevents operation‐induced augmentation of liver metastases outgrowth. *Hepatology*, 47(2): 532-543. |
|  | Lacy A. M., Delgado S., Castells A., et al. (2008). The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Annals of surgery*, 248(1): 1-7. |
|  | Finnerty C. C., Mabvuure N. T., Ali A., et al. (2013). The surgically induced stress response. *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 37(5): 21S-29S. |
|  | Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. (2000). Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 127(2): 117-126. |
|  | Thomas S., Balasubramanian K. A. (2004). Role of intestine in postsurgical complications: involvement of free radicals. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(6): 745-756. |
|  | Makoto S., Takashi J. (2007). Oxidative Stress and ischemia–reperfusion injury in gastrointestinal tract and antioxidante, protective agents. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 40(1): 1-12. |
|  | Tan S., Yu W., Lin Z., et al. (2014). Peritoneal air exposure elicits an intestinal inflammation resulting in postoperative ileus. *Mediators of inflammation*, 2014: 1-11. |
|  | Thomas S., Pulimood A., Balasubramanian K. (2003). Heat preconditioning prevents oxidative stress‐induced damage in the intestine and lung following surgical manipulation. *British journal of surgery*, 90(4): 473-481. |
|  | Gimona M., Buccione R., Courtneidge S. A., et al. (2008). Assembly and biological role of podosomes and invadopodia. *Current opinion in cell biology*, 20(2): 235-241. |
|  | Gianni D., Taulet N., Zhang H., et al. (2010). A novel and specific NADPH oxidase-1 (Nox1) small-molecule inhibitor blocks the formation of functional invadopodia in human colon cancer cells. *ACS chemical biology*, 5(10): 981-993. |
|  | Boueiz A., Hassoun P. M. (2009). Regulation of endothelial barrier function by reactive oxygen and nitrogen species. *Microvascular research*, 77(1): 26-34. |
|  | Gül N., Bögels M., Grewal S., et al (2011). Surgery-induced reactive oxygen species enhance colon carcinoma cell binding by disrupting the liver endothelial cell lining. *Gut*, 60: 1076-1086. |
|  | O'leary D., Wang J., Cotter T., et al. (2013). Less stress, more success? Oncological implications of surgery-induced oxidative stress. *Gut*, 62(3): 461-470. |
|  | Mihalache A., Rogoveanu I. (2014). Angiogenesis factors involved in the pathogenesis of colorectal cancer. *Current health sciences journal*, 40(1): 5-11. |
|  | Ushio-Fukai M., Nakamura Y. (2008). Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer letters*, 266(1): 37-52. |
|  | Nishizaki C., Nishikawa M., Yata T., et al. (2011). Inhibition of surgical trauma-enhanced peritoneal dissemination of tumor cells by human catalase derivatives in mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(3): 773-779. |
|  | Lisanti M. P., Martinez-Outschoorn U. E., Lin Z., et al. (2011). Hydrogen peroxide fuels aging, inflammation, cancer metabolism and metastasis. *Cell cycle*, 10(15): 2440-2449. |
|  | He W., Liu Y., Wamer W.G., et al. (2014). Electron spin resonance spectroscopy for the study of nanomaterial-mediated generation of reactive oxygen species. *Journal of food and drug analysis*, 22(1): 49-63. |
|  | Weber D., Davies M. J., Grune T. (2015). Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox biology*, 5: 367-380. |
|  | Shah D., Mahajan N., Sah S., et al. (2014). Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Journal of biomedical science*, 21(1): 1-13. |
|  | Cadet J., Wagner J. R. (2013). DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(2): a012559. |
|  | Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C. (2009). 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health Part C*, 27(2): 120-139. |
|  | Guéraud F., Atalay M., Bresgen N., et al. (2010). Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free radical research*, 44(10):1098-1124. |
|  | Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R., et al. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical chemistry*, 52(4): 601-623. |
|  | Kadiiska M., Gladen B., Baird D., et al. (2005). Biomarkers of oxidative stress study II: are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning?. *Free Radical Biology and Medicine*, 38(6): 698-710. |
|  | Frijhoff J., Winyard P. G., Zarkovic N., et al. (2015). Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 23(14): 1144-1170. |
|  | Brown R. H., Risby T. H. (2009). Changes in oxidative stress during outpatient surgery. *Journal of breath research*, 3(1): 1-5. |
|  | Marczin N. (2005). The biology of exhaled nitric oxide (NO) in ischemia–reperfusion-induced lung injury: A tale of dynamism of NO production and consumption. *Vascular pharmacology*, 43(6): 415-424. |
|  | Fleischmann E., Kugener A., Kabon B., et al. (2007). Laparoscopic surgery impairs tissue oxygen tension more than open surgery. *British journal of surgery*, 94(3): 362-368. |
|  | Tsuchiya M., Sato E. F., Inoue M., Asada A. (2008). Open abdominal surgery increases intraoperative oxidative stress: can it be prevented?. *Anesthesia & Analgesia*, 107(6): 1946-1952. |
|  | Aktimur R., Gokakin A.K., Deveci K., et al. (2016). Oxidative stress markers in laparoscopic vs. open appendectomy for acute appendicitis: A double-blind randomized study. *Journal of minimal access surgery*, 12(2): 143-148. |
|  | Pappas-Gogos G., Tellis C., Lasithiotakis K., et al. (2013). Oxidative stress markers in laparoscopic versus open colectomy for cancer: a double-blind randomized study. *Surgical endoscopy*, 27(7): 2357-2365. |
|  | Janero, D.R. (1990). Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free radical biology and medicine*, 9(6): 515-540. |
|  | Dusak A., Atasoy N., Demir H., et al. (2017). Investigation of levels of oxidative stress and antioxidant enzymes in colon cancers. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 8(6): 469-473. |
|  | Mahmood N. A. (2010). Glutathion-S-transferase Enzyme and Malondialdehyde (MDA) in colorectal cancer and in healthy control. *Iraqi Journal of Cancer and Medical Genetics*, 3(1): 21-27. |
|  | Chandramathi S., Suresh K., Anita Z., et al. (2009). Comparative assessment of urinary oxidative indices in breast and colorectal cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 135(2): 319-323. |
|  | Upadhya S., Mohan S. K., et al. (2004). Oxidant-antioxidant status in colorectal cancer patients—before and after treatment. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 19(2): 80-83. |
|  | Hendrickse C., Kelly R., Radley S., et al. (1994). Lipid peroxidation and prostaglandins in colorectal cancer. *British journal of surgery*, 81(8): 1219-1223. |
|  | Lauschke H., Tolba R., Burger B., et al. (2002). Lipid peroxidation as additional marker in patients with colorectal cancer. *European surgical research*, 34(5): 346-350. |
|  | Yücel A. F., Kemik Ö., Kemik A. S., et al. (2012). Relationship between the levels of oxidative stress in mesenteric and peripheral serum and clinicopathological variables in colorectal cancer. *Balkan medical journal*, 29(2): 144-147. |
|  | Gerber M., Astre C., Ségala C., et al. (1996). Oxidant-antioxidant status alterations in cancer patients: relationship to tumor progression. *The Journal of nutrition*, 126(suppl-4): 1201S-1207S. |
|  | Babbs C. F. (1990). Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 8: 191-200. |
|  | Assimakopoulos S. F., Grintzalis K., Papapostolou I., et al. (2008). Increased Plasma Superoxide Radical in Patients with Non-Metastatic Colorectal Cancer. *Gastroenterology research*, 1(1): 45. |
|  | Misthos P., Katsaragakis S., Theodorou D., et al. (2006). The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 29(4): 591-595. |
|  | Kedzierska M., Olas B., Wachowicz B., et al. (2012). Effects of the commercial extract of aronia on oxidative stress in blood platelets isolated from breast cancer patients after the surgery and various phases of the chemotherapy. *Fitoterapia*, 83(2): 310-317. |
|  | Di Giacomo C., Acquaviva R., Lanteri R., et al. (2003). Nonproteic antioxidant status in plasma of subjects with colon cancer. *Experimental biology and medicine*, 228(5): 525-528. |
|  | Surinėnaitė B., Prasmickienė G., Milašienė V., et al. (2009). The influence of surgical treatment and red blood cell transfusion on changes in antioxidative and immune system parameters in colorectal cancer patients. *Medicina*, 45(10): 785-791. |
|  | García-de-la-Asunción J., Barber G., Rus D., et al. (2011). Hyperoxia during colon surgery is associated with a reduction of xanthine oxidase activity and oxidative stress in colonic mucosa. *Redox Report*, 16(3): 121-128. |
|  | Madsen M. T., Kücükakin B., Lykkesfeldt J., et al. (2012). Oxidative stress response after laparoscopic versus conventional sigmoid resection: A randomized, double-blind clinical trial. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*, 22(3): 215-219. |
|  | Farias I. L., Farias J. G., Rossato L., et al. (2011). Correlation between TBARS levels and glycolytic enzymes: the importance to the initial evaluation of clinical outcome of colorectal cancer patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65(6): 395-400. |
|  | Leung E. Y., Crozier J. E., Talwar D., et al. (2008). Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *International journal of cancer*, 123: 2460-2464. |
|  | Khổng Thị Hồng, Nguyễn Nghiêm Luật, Nguyễn Bá Đức (2005). Tình trạng peroxy hóa lipid ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung trước và sau xạ trị. *Tạp chí y học Việt Nam*, 6: 21-24. |
|  | Lê Thị Hương Lan, Nguyễn Nghiêm Luật (2007). Những thay đổi về khả năng chống oxy hóa và sự peroxy hóa lipid ở bệnh nhân ung thư vòm họng trước và sau xạ trị. *Tạp chí y học Việt Nam*, 4(Chuyên đề hóa sinh y học): 8-12. |
|  | World Health Organization (2013). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)–3rd edition*", 1st revision. |
|  | Miot H. A. (2011). Sample size in clinical and experimental trials. *Jornal Vascular Brasileiro*, 10(4): 275-278. |
|  | Antolovich M., Prenzler P. D., Patsalides E., et al. (2002). Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 127(1): 183-198. |
|  | Uchiyama M., Mihara M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical biochemistry*, 86(1): 271-278. |
|  | Bradford M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 72(1-2): 248-254. |
|  | World Health Organization (2000). Measurement of Obesity. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment*: 17-19. |
|  | World Health Organization (2011). *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. |
|  | Forget P., Khalifa C., Defour J-P., et al. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*, 10(1): 12-15. |
|  | Haggar F. A., Boushey R. P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(4): 191-197. |
|  | Lê Huy Hòa (2015). *Nghiên cứu tình trạng hạch mạc treo trong ung thư đại tràng bằng phẫu thuật nội soi kết hợp kỹ thuật làm sạch mô mỡ*. Luận án tiến sỹ y học, Đại học y dược Thành phố Hồ Chí Minh. |
|  | Nguyễn Thu Hường, Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Hiếu và CS. (2015). Phân tích yếu tố liên quan đến di căn hạch ung thư đại tràng. *Y học Việt Nam*, 428(2): 81-84. |
|  | Ma Y., Yang Y., Wang F., et al. (2013). Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS one*, 8(1): e53916-e53931. |
|  | Sinicrope F. A., Foster N. R., Yothers G., et al. (2013). Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 119(8): 1528-1536. |
|  | Kroenke C.H., Neugebauer R., Meyerhardt J., et al. (2016). Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams. *JAMA oncology*, 2(9): 1137-1145. |
|  | GBD Obesity Collaborators (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*, 377(1): 13-27. |
|  | Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Martín-Montañez E., et al. (2014). Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World journal of gastroenterology*, 20(8): 1972-1985. |
|  | Edna T-H., Karlsen V., Jullumstro E., et al. (2012). Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepato-gastroenterology*, 59(115): 713-716. |
|  | Ohtani H. (2007). Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immunity Archive*, 7(1): 1-9. |
|  | Li M. X., Liu X. M., Zhang X. F., et al. (2014). Prognostic role of neutrophil‐to‐lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta‐analysis. *International journal of cancer*, 134(10): 2403-2413. |
|  | Absenger G., Szkandera J., Stotz M., et al. (2013). Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage II and III colon cancer. *Anticancer research*, 33(10): 4591-4594. |
|  | Kennelly R. P., Murphy B., Larkin J. O., et al. (2016). Activated systemic inflammatory response at diagnosis reduces lymph node count in colonic carcinoma. *World journal of gastrointestinal oncology*, 8(8): 623-628. |
|  | Li Destri G., Rubino A.S., Latino R., et al. (2015). Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis of colorectal cancer. An independent prognostic factor still reliable. *International surgery*, 100(4): 617-625. |
|  | Perdawid S., Hemmingsen L., Boesby S. (2012). Survival after elective surgery for colonic cancer in Denmark. *Colorectal Disease*, 14(7): 832-837. |
|  | Nguyễn Quang Thái (2003). *Nghiên cứu một số phương pháp chẩn đoán và kết quả sau 5 năm điều trị phẫu thuật ung thư đại tràng*. Luận án tiến sỹ y học, Học viện Quân y, Hà Nội. |
|  | Kornprat P., Pollheimer M. J., Lindtner R. A., et al. (2011). Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *American journal of clinical oncology*, 34(1): 43-49. |
|  | Mik M., Berut M., Dziki L., et al. (2017). Right-and left-sided colon cancer–clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. *Archives of medical science*, 13(1): 157-162. |
|  | Vather R., Sammour T., Kahokehr A., et al. (2009). Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study. *Annals of surgical oncology*, 16(3): 585-593. |
|  | McDonald J. R., Renehan A. G., Haboubi N. Y. (2012). Lymph node harvest in colon and rectal cancer: current considerations. *World journal of gastrointestinal surgery*, 4(1): 9-19. |
|  | Morarasu S., Frunza T., Bilavschi K., et al. (2018). Histopathology report on colon cancer specimens; measuring surgical quality, an increasing stress for surgeons. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 5(1): 75-81. |
|  | Brown H. G., Luckasevic T. M., Medich D. S., et al. (2004). Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. *Modern Pathology*, 17(4): 402-406. |
|  | West N. P., Hohenberger W., Weber K., et al. (2009). Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *Journal of clinical oncology*, 28(2): 272-278. |
|  | Lavy R., Madjar-Markovitz H., Hershkovitz Y., et al. (2015). Influence of colectomy type and resected specimen length on number of harvested lymph nodes. *International Journal of Surgery*, 24: 91-94. |
|  | Stracci F., Bianconi F., Leite S., et al. (2016). Linking surgical specimen length and examined lymph nodes in colorectal cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*, 42(2): 260-265. |
|  | Văn Tần, Trần Vĩnh Hưng, Dương Thanh Hải (2014). Nội soi so với mổ mở ung thư đại tràng. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 18(1): 49-51. |
|  | Nguyễn Minh Hiệp, Nguyễn Văn Xuyên, Trần Văn Phơi (2014). Kết quả điều trị triệt căn ung thư đại tràng trên bệnh nhân có thiếu máu tại Bệnh viện đa khoa trung ương Cần Thơ. *Y học Việt Nam*, 421(1): 4-8. |
|  | Margaritelis N. V., Veskoukis A. S., Paschalis V., et al. (2015). Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review. *Biomarkers*, 20(2): 97-108. |
|  | Dumlu E. G., Tokaç M., Bozkurt B., et al. (2014). Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis. *Clinics*, 69(10): 677-682. |
|  | Cui H., Kong Y., Zhang H. (2012). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Journal of signal transduction*, 2012: 1-13. |
|  | Rizvi S. I., Jha R., Maurya P. K. (2006). Erythrocyte plasma membrane redox system in human aging. *Rejuvenation Research*, 9(4): 470-474. |
|  | Gil L., Siems W., Mazurek B., et al. (2006). Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes. *Free radical research*, 40(5): 495-505. |
|  | Gönenç A., Özkan Y., Torun M., et al. (2001). Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 26(2): 141-144. |
|  | Sailaja M. V., Sharan S. M., Rajendhra C., et al (2015). Role of Oxidative Stress on Age and Gender. *International Journal of Integrative Medical Sciences*, 2(2): 61-69. |
|  | Brunelli E., Domanico F., La Russa D., et al. (2014). Sex differences in oxidative stress biomarkers. *Current drug targets*, 15(8): 811-815. |
|  | Hakim I. A., Harris R., Garland L., et al. (2012). Gender difference in systemic oxidative stress and antioxidant capacity in current and former heavy smokers. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 21(12): 2193-2200. |
|  | Murphy G., Devesa S. S., Cross A. J., et al. (2011). Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *International journal of cancer*, 128(7): 1668-1675. |
|  | Kurtoglu E., Ugur A., Baltaci A. K., et al. (2003). Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biological Trace Element Research*, 96(1-3): 117-123. |
|  | Macciò A., Madeddu C., Gramignano G., et al. (2015). The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*, 100(1): 124-132. |
|  | Mantovani A., Allavena P., Sica A., et al. (2008). Cancer-related inflammation.", *Nature*, 454(7203): 436-442. |
|  | Kotani K., Sakane N. (2012). White blood cells, neutrophils, and reactive oxygen metabolites among asymptomatic subjects. *International journal of preventive medicine*, 3(6): 428-432. |
|  | Eraldemir F., Musul M., Duman A., et al. (2016). The relationship between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with oxidative stress in active Crohn’s disease patients. *Hippokratia*, 20(4): 368-273. |
|  | Mizuguchi S., Izumi N., Tsukioka T., et al. (2018). Neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence in patients with resected stage 1 non-small cell lung cancer. *Journal of cardiothoracic surgery*, 13(1): 78-84. |
|  | Bitla A. R., Reddy E. P., Sambasivaih K., et al. (2011). Evaluation of Plasma Malondialdehyde as a Biomarker in Patients with Carcinoma of stomach. *Biomedical Research*, 22 (1): 63-68. |
|  | Inokuma T., Haraguchi M., Fujita F., et al. (2009). Oxidative stress and tumor progression in colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*, 56(90): 343-347. |
|  | Wu R., Feng J., Yang Y., et al. (2017). Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PloS one*, 12(1): 1-13. |
|  | Loupakis F., Yang D., Yau L., et al. (2015). Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(3): 1-9. |
|  | Bauer K. M., Hummon A. B., Buechler S. (2012). Right‐side and left‐side colon cancer follow different pathways to relapse. *Molecular carcinogenesis*, 51(5): 411-421. |
|  | Koźlik J., Przybyłowska J., Mikrut K., et al. (2015). Selected oxidative stress markers in gynecological laparoscopy. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*, 10(1): 92-100. |
|  | Ece I., Ozturk B., Yilmaz H., et al. (2017). The effect of single incision laparoscopic cholecystectomy on systemic oxidative stress: a prospective clinical trial. *Annals of surgical treatment and research*, 92(4): 179-183. |
|  | Johnson M. D., Walsh R. M. (2009). Current therapies to shorten postoperative ileus. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 76(11): 641-648. |
|  | Rychter J., Clavé P. (2013). Intestinal inflammation in postoperative ileus: pathogenesis and therapeutic targets", *Gut*, 62(11): 1534-1535. |
|  | Keller D., Stein S. L. (2013). Facilitating return of bowel function after colorectal surgery: alvimopan and gum chewing. *Clinics in colon and rectal surgery*, 26(3): 186-190. |
|  | Zhuang C-L., Chen F-F., Lu J-X., et al. (2015). Impact of different surgical traumas on postoperative ileus in rats and the mechanisms involved. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9): 16778-16786. |
|  | Narayan M., Medinilla S. P. (2013). Fever in the postoperative patient. *Emergency medicine clinics of North America*, 31(4): 1045-1058. |
|  | Walter E. J., Hanna-Jumma S., Carraretto M., et al. (2016). The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*, 20(1): 200-209. |
|  | Gohil R., Rishi M., Tan B. H. (2014). Pre-operative serum albumin and neutrophil-lymphocyte ratio are associated with prolonged hospital stay following colorectal cancer surgery. *British journal of medicine and medical research*, 4(1): 481-487. |
|  | Kelly M., Sharp L., Dwane F. et al. (2012). Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. *BMC health services research*, 12(1): 77-88. |

**PHỤ LỤC 1**

|  |  |
| --- | --- |
| HỌC VIỆN QUÂN Y  BỆNH VIỆN QY 103 | CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  Độc lập – Tự do – Hạnh phúc |

**PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**Tên đề tài:** *" Nghiên cứu tình trạng stress oxy hóa ở bệnh nhân ung thư đại tràng trước và sau điều trị phẫu thuật triệt căn "* .

**I./ PHẦN THÔNG TIN DÀNH CHO BỆNH NHÂN**

Bạn đã được chẩn đoán bị ung thư đại tràng (UTĐT). Chúng tôi muốn yêu cầu bạn và các bệnh nhân khác mắc bệnh này tham gia vào một nghiên cứu. Việc tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Không ai có thể ép buộc hoặc dụ dỗ bạn tham gia vào nghiên cứu. Xin vui lòng đọc kỹ thông tin dưới đây. Nếu bạn không đọc được, sẽ có người khác đọc cho bạn. Nếu bạn đồng ý tham gia vào nghiên cứu thì bạn sẽ được yêu cầu ký tên hoặc làm dấu vào trang kế tiếp.

**1. Thông tin giới thiệu và mục đích**

UTĐT là bệnh lý có xu hướng gia tăng trong cộng đồng, nếu không được điều trị hoặc phát hiện muộn thì bệnh sẽ nặng và dẫn tới tử vong. Trong thời gian gần đây nhiều nghiên cứu đã đề cập đến mối liên quan giữa UTĐT và stress oxy hóa, vì vậy nghiên cứu này của chúng tôi được thiết kế để tìm hiểu sự thay đổi tình trạng stress oxy hóa trước và sau khi phẫu thuật cắt khối u đại tràng nhằm tạo hiểu biết sâu hơn về bệnh UTĐT, làm cơ sở để có thể đề ra những phương pháp điều trị bệnh cho kết quả tốt hơn. Sẽ có khoảng hơn 50 bệnh nhân tham gia nghiên cứu này và thời gian tiến hành nghiên cứu khoảng 7-10 ngày (là khoảng thời gian bạn nằm điều trị tại khoa Ngoại Bụng - Bệnh viện 103) và những lần bạn tái khám và điều trị sau phẫu thuật.

**2. Mô tả cách thức tiến hành nghiên cứu. (quy trình nghiên cứu)**

Sẽ có 2 mẫu bệnh phẩm của bạn được chúng tôi tiến hành xét nghiệm đánh giá tình trạng stress oxy hóa.

- Bệnh phẩm thứ nhất là mẫu mô đại tràng: Sau khi đoạn đại tràng có khối u của bạn được cắt bỏ, chúng tôi sẽ lấy một lượng nhỏ mô tại vị trí khối u và tại vị trí cách khối u 5-10 cm.

- Bệnh phẩm thứ hai là mẫu máu: Chúng tôi sẽ lấy tối đa là khoảng 8 ml máu của bạn vào 4 thời điểm trong đó có 1 thời điểm trước phẫu thuật và 3 thời điểm sau phẫu thuật, mỗi thời điểm sẽ lấy 2 ml máu tĩnh mạch.

Các mẫu bệnh phẩm của bạn sẽ được chúng tôi mang đi phân tích các chỉ tiêu stress oxy hóa tại phòng Proteomics và Sinh học cấu trúc, Phòng thí nghiệm Trọng điểm Công nghệ Enzym và Protein, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Các mẫu xét nghiệm sẽ được dán nhãn bằng các mã số nghiên cứu duy nhất được cấp cho từng người để có thể nhận diện được mẫu. Chỉ có Nhóm nghiên cứu viên mới biết được mã số nhận diện và họ không thể tiết lộ danh tính của bạn với bất kỳ ai mà chưa được sự đồng ý của bạn. Kết quả xét nghiệm sẽ không được thông báo cho bạn hay bác sĩ điều trị của bạn biết để không ảnh hưởng đến quá trình điều trị mà bạn nhận được trong thời gian nằm viện.

**3. Các nguy cơ và bất tiện**

Chúng tôi có thể cam đoan việc thực hiện những xét nghiệm này rất an toàn và chắc chắn bạn sẽ không có bất cứ rủi ro nào xảy ra khi tham gia vào nghiên cứu, ngoại trừ khi lấy máu bạn sẽ hơi đau, có nốt bầm tím trên da, tuy nhiên những cảm giác khó chịu này sẽ qua rất nhanh và hiếm khi bị nhiễm trùng tại vị trí lấy máu.

**4. Những lợi ích mong đợi**

Việc tham gia vào nghiên cứu này sẽ có thể chưa mang lại lợi ích trực tiếp cho bạn nhưng giúp chúng tôi tìm hiểu thêm về bệnh UTĐT, từ đó chúng tôi có thể điều trị bệnh này tốt hơn trong tương lai.

**5. Chi phí**

Bạn không phải trả tiền cho các xét nghiệm của nghiên cứu này, cũng như không nhận được bất kỳ khoản chi phí nào từ việc tham gia nghiên cứu này.

**6. Bồi thường tổn thương**

Như chúng tôi đã nói việc tham gia nghiên cứu này rất an toàn nên sẽ không có bất kỳ tổn thương nào xảy ra với bạn, tuy nhiên nếu có bất kỳ vấn đề gì liên quan đến quá trình lấy máu xét nghiệm hãy liên lạc ngay với chúng tôi.

Bác sĩ nghiên cứu: **Phạm Mạnh Cường**. Số điện thoại : **090.4460.790**

**7. Tham gia/ rút lui tự nguyện**

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện và có thể rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào, do bất cứ lý do gì.

- Quyết định tham gia hay không tham gia nghiên cứu đều không ảnh hưởng đến những quyết định điều trị mà bạn nhận được.

**8. Một số vấn đề khác**

- Bạn sẽ được nhận 01 bản sao của phiếu chấp thuận.

**II./ PHẦN ƯNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Tôi tên là: ………………………………………………………………

Tôi đã đọc/ nghe đọc các nội dung trong phiếu chấp thuận và được giải đáp các các thắc mắc.

Tôi tự nguyện đồng ý để: bản thân  bố/ mẹ/ vợ/ chồng/ con tôi (Họ và tên: …………………………………………..) tham gia vào nghiên cứu.

Tôi hiểu rằng bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ thời điểm nào mà không phải chịu ràng buộc gì và không bị ảnh hưởng đến việc chăm sóc y tế của bệnh nhân trong tương lai.

*Hà Nội, ngày ….. tháng ……. năm 201*

(ký và ghi rõ họ tên)

………………………………………………….

**PHỤ LỤC 2**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Số .........* | **BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**  **UNG THƯ ĐẠI TRÀNG** | *Số bệnh án:........*  *Số lưu trữ: ........*  *Năm: .................* |

Họ tên:……………………………………………........... Tuổi…….. Giới: 1 Nam

Nghề Nghiệp:………………………………………………...………. 2 Nữ

Địa chỉ: ……………………………………………………………………………..…….

Số điện thoại:.......................................................................................................................

........................................................................................................................

Ngày vào viện: …………… Ngày phẫu thuật………..…….. Ngày ra viện:……..….........

Chiều cao: ............................ Cân nặng: ................................ Chỉ số BMI: .......................

Chẩn đoán:…………………………………………………………..................................

**A. KẾT QUẢ CẬN LÂM SÀNG**

**1. Xét nghiệm máu**

**Nhóm máu:** 1 Nhóm O 2 Nhóm A 3 Nhóm B 4 Nhóm AB

**Số lượng HC:** .................. G/L **HST:** ................. g/l

**Thiếu máu:** **1** Có thiếu máu **2** Không thiếu máu

**Số lượng BC:** ............ G/L **Neutrophil:** ............G/L **Lymphocyte:** .............G/L

**2. Xét nghiệm sinh hóa**

**Nồng độ Albumin:** .................... g/L

**Nồng độ CEA:** ................... ng/mL

**3. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật**:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vị trí u (theo biên bản phẫu thuật):**  Đại tràng phải  Đại tràng trái | Description: D:\nghien cuu sinh\New Folder\ảnh ĐT bệnh án NC.jpg | 1 Manh tràng  2 ĐT lên  3 ĐT góc gan  4 ĐT Ngang  5 ĐT góc lách  6 ĐT xuống  7 ĐT sigma |

**U xâm lấn tạng xung quanh:**

1Có xâm lấn 2Không xâm lấn

**Kích thước U:**

............... cm

**Độ dài đoạn đại tràng cắt bỏ:**

………... cm

**Hình ảnh đại thể:**

1 Sùi 2 Loét 3 Thâm nhiễm

**Số lượng hạch nạo vét:**

………… hạch

**Hình thái tế bào khối u:**

1 UTBM tuyến

2 UTBM tuyến nhầy

3 UTBM khác

**Độ biệt hóa:**

1 Cao 2 Vừa 3 Thấp

**Độ xâm lấn:**

1 **T1** 2 **T2** 3 **T3** 4 **T4**

**Di căn hạch:**

1 **N0** Không có di căn hạch

2 **N+** Có di căn hạch (số lượng hạch di căn …….. )

**Xếp loại giai đoạn bệnh theo TNM:**

1 **I** 2 **II** 3 **III** 4 **IV**

**B. PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN**

**1. Cách phẫu thuật:**

1 Nội soi 2 Mổ mở

**2.** **Kiểu cắt đoạn ĐT:**

1 cắt nửa đại tràng phải 2 cắt đại tràng trái

3 cắt toàn bộ đại tràng

**3. Phạm vi phẫu thuật:**

1Không mở rộng phẫu thuật 2Có mở rộng phẫu thuật

**4. Phục hồi tiêu hóa:**

1 Nối lưu thông ngay 2 Làm hậu môn nhân tạo

**5. Thời gian phẫu thuật:**

………….. phút

**C. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM STRESS OXY HÓA**

**1. Kết quả định lượng MDA ở mô:**

MDA mô ung thư: ……….. mg/kg

MDA mô lành: ……….. mg/kg

**2. Kết quả định lượng MDA hồng cầu máu ngoại vi:**

Trước mổ: ……….. µg/mg Protein

Sau mổ 1 ngày ……….. µg/mg Protein

Sau mổ 3 ngày ……….. µg/mg Protein

Sau mổ 7 ngày ……….. µg/mg Protein

**D. KẾT QUẢ SAU MỔ**

**1. Tử vong sau mổ**

1 có 2 không

**2. Tai biến trong mổ**:

1 Không tai biến 2 Tổn thương niệu quản 3 Tổn thương thận 4 Tổn thương tá tràng 5 Tổn thương lách 6 Tổn thương gan

7 Tai biến khác:.............................

**3. Biến chứng sau mổ:**

1 Chảy máu trong ổ bụng 2 Chảy máu miệng nối

3 Xì rò miệng nối 4 apxe tồn dư trong ổ bụng 5 Nhiễm trùng vết mổ 6 Toác vết mổ

7 Biến chứng khác: .............................................

**4. Thời gian trung tiện**:

............. *giờ*

**5. Số ngày sốt sau mổ:**

..……. *ngày*

**6. Ngày điều trị sau mổ**:

…….... *ngày*

**7. Thời gian sống sau mổ**:

.............tháng.

**8. Tái phát sau mổ:**

1Không tái phát

2 Có tái phát Xâm lấn tại chỗ

Di căn xa (Tạng: …………………..)

**9. tình trạng hiện tại:**

1 còn sống 2 tử vong.