

Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến *HSP110DE9* với đặc điểm nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Understanding the relationship between *HSP110DE9* mutation and endoscopic and histopathological characteristics of colorectal cancer patients

Trần Thị Như Quỳnh^{1,*}, Vũ Văn Khiên²,
Nguyễn Duy Trường², Ngô Thị Hoài²,
Ngô Thị Minh Hạnh², Ngô Tất Trung²,
Trần Thị Thanh Huyền², Đào Thị Huyền²,
Trần Thị Thùy Linh², Phạm Quang Trung²,
và Lê Hữu Song²

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình,

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến mất đoạn exon 9 (*HSP110DE9*) với đặc điểm nội soi, mô bệnh học của bệnh ung thư đại trực tràng (UTĐTT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 110 bệnh nhân UTĐTT được khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2017 đến năm 2020. Đột biến gen *HSP110DE9* được xác định tại mô ung thư đại trực tràng bằng phương pháp PCR (Polymerase Chain Reaction) và điện di trên gel Agarose. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* ở bệnh nhân UTĐTT chiếm 38,2%. Liên quan với đặc điểm nội soi, kết quả cho thấy chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với vị trí và kích thước khối u trên nội soi ($p>0,05$, Chi square test) nhưng có mối liên quan giữa hình dạng khối u với đột biến *HSP110DE9*. Trong đó, ở dạng loét thâm nhiễm và dạng thâm nhiễm có tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* cao hơn nhóm không đột biến ($p<0,05$, Chi square test). Về mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học: Chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với typ mô bệnh học, mức độ biệt hóa, mức độ xâm lấn thành và di căn hạch của UTĐTT ($p>0,05$, Chi square test). Có sự liên quan giữa di căn xa và giai đoạn bệnh UTĐTT với đột biến gen *HSP110DE9*. Trong đó, UTĐTT di căn xa có tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* cao hơn so với không có đột biến (21,4% so với 5,9%) và ở bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV, tỷ lệ có đột biến gen *HSP110DE9* cao hơn so với không có đột biến gen *HSP110DE9* (21,4% so với 5,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$, Chi square test). **Kết luận:** Nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với hình dạng khối u trên nội soi, tình trạng di căn xa và giai đoạn bệnh UTĐTT ($p<0,05$, Chi square test).

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, mô bệnh học, nội soi đại trực tràng, *HSP110*, *HSP110DE9*.

Summary

Objective: To understand the relationship between *HSP110DE9* mutation and endoscopic and histopathological characteristics of colorectal cancer. **Subject and method:** A cross-sectional descriptive study on 110 colorectal cancer patients examined and treated at 108 Military Central Hospital from 2017

Ngày nhận bài: 02/4/2024, ngày chấp nhận đăng: 12/4/2024

* Tác giả liên hệ: nhuquynhytb@gmail.com - Trường Đại học Y Dược Thái Bình

to 2020. *HSP110DE9* gene mutation was identified in colorectal cancer tissue by PCR (Polymerase Chain Reaction) and electrophoresis gel Agarose. *Result:* The rate of *HSP110DE9* gene mutation in patients with colorectal cancer accounted for 38.2%. Regarding endoscopic characteristics, the results showed that there was no correlation between *HSP110DE9* gene mutation and tumor location and size on endoscopy ($p>0.05$, Chi square test), but there was a correlation between tumor shape and *HSP110DE9* mutation. In which, in the infiltrative ulcerative and infiltrative forms, the rate of *HSP110DE9* mutation was higher than the non-mutated group ($p<0.05$, Chi square test). Regarding histopathological characteristics, there was no correlation between *HSP110DE9* gene mutation and histopathological type, differentiation level, wall invasion level and lymph node metastasis of colorectal cancer ($p>0.05$, Chi square test). There was a correlation between distant metastasis and colorectal cancer stage and *HSP110DE9* gene mutation. In which, distant metastatic colorectal cancer had a higher rate of *HSP110DE9* gene mutation than those without mutation (21.4% vs. 5.9%) and in stage IV colorectal cancer patients, the rate of *HSP110DE9* gene mutation was higher than those without *HSP110DE9* gene mutation (21.4% vs. 5.9%), the difference was statistically significant ($p<0.05$, Chi square test). *Conclusion:* The study found a correlation between *HSP110DE9* gene mutation and tumor shape on endoscopy, distant metastasis and colorectal cancer stage ($p<0.05$, Chi square test).

Keywords: Colorectal cancer, histopathology, colonoscopy, *HSP110*, *HSP110DE9*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh ác tính có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao trong các bệnh ung thư trên toàn thế giới¹. Trong hai thập kỷ qua, đã có nhiều nghiên cứu trong việc tìm kiếm các dấu hiệu dự đoán mới và các **dấu ấn sinh học** tiềm năng trong chẩn đoán và điều trị UTĐTT.

Protein sốc nhiệt (Heat shock protein: HSP) là một nhóm protein có vai trò bảo vệ tế bào trước các yếu tố bất lợi của môi trường như nhiệt độ, hóa chất, tia xạ. Dưới tác động của môi trường, các yếu tố điều tiết có thể điều chỉnh sự biểu hiện của các gen sốc nhiệt ở cấp độ phiên mã, khôi phục hoặc đẩy nhanh quá trình loại bỏ các protein đã bị biến tính trong tế bào, giúp tế bào ổn định và chịu đựng được với các căng thẳng. Sự biểu hiện quá mức của các HSP đã được ghi nhận có liên quan đến sự tăng sinh tế bào khối u, biệt hóa, xâm lấn, di căn, tử vong². HSP được phân loại và đánh số theo trọng lượng phân tử của chúng. Sự biểu hiện quá mức của chúng đã được mô tả trong nhiều loại ung thư khác nhau bao gồm ung thư vú, buồng trứng, bàng quang, tuyến tiền liệt, cổ tử cung, phổi, thực quản, thận và đại trực tràng³. Một số nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy rằng protein sốc nhiệt là dấu ấn sinh học tiềm năng để chẩn đoán, tiên lượng và mục tiêu điều trị ung thư.

Heat shock protein 110 (HSP110), trước đây gọi là HSP105, là một HSP có trọng lượng phân tử cao được mô tả trong bệnh UTĐTT có vai trò khôi phục sự gấp nếp của protein, duy trì sự ổn định chức năng của tế bào và thúc đẩy sự sống của tế bào. Ý nghĩa sinh học của nó đối với bệnh ung thư của HSP110 hiện ít được biết đến hơn so với các HSP khác. Trong UTĐTT, một đột biến của HSP110 gọi là *HSP110DeltaE9* (*HSP110DE9*), được tạo ra từ một RNA thông tin (mRNA) được ghép nối bất thường, thiếu exon 9, do đó protein HSP110 bị cắt ngắn. *HSP110DE9* được phát hiện có khả năng ức chế hoạt động đi kèm của HSP110 và có biểu hiện khác nhau liên quan đến đặc điểm bệnh học và điều trị UTĐTT^{4, 5}.

Tại Việt Nam, hiện chưa có các nghiên cứu về *HSP110DE9* ở bệnh nhân UTĐTT đặc biệt là mối liên quan giữa *HSP110DE9* với các đặc điểm nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân UTĐTT. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: *Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến gen HSP110DE9 với các đặc điểm nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân UTĐTT.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Gồm 110 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTĐTT nguyên phát, khám và điều trị tại Bệnh viện

Trung ương Quân đội 108 từ tháng 05 năm 2017 đến tháng 12 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTĐTT nguyên phát bằng kết quả xét nghiệm mô bệnh học và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có kèm theo ung thư cơ quan khác hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, chúng tôi đã chọn được 110 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu và các tiêu chí đánh giá: Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu: Tuổi, giới tính, bệnh lý nền, tiền sử gia đình, triệu chứng lâm sàng, đặc điểm hình ảnh nội soi (gồm hình dạng, vị trí, kích thước khối u), đặc điểm về mô bệnh học theo phân loại của WHO 2019 (typ mô bệnh học, mức độ biệt hóa, mức độ xâm lấn của khối u, mức độ di căn hạch, mức độ xâm lấn mạch máu, mức độ xâm lấn thần kinh)⁶, di căn xa, phân loại giai đoạn TNM (theo AJCC 8th, 2017)⁷ và tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9*.

Nguyên vật liệu nghiên cứu:

Các hoá chất: Bộ kit tách RNA từ mẫu mô khối nén: RNeasy FFPE Kit (50) (#73504, Qiagen). Bộ kit tổng hợp cDNA: RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (#K1621, Thermo Scientific™). Bộ kit khuếch đại gen: PCR Taq PCR Master Mix Kit (#201445, Thermo Scientific™). Bộ hoá chất điện di: TAE Buffer (Tris-acetate-EDTA) (50X) (#B49, Thermo Scientific™). Hoá chất nhuộm gel ethidium bromid.

Các trang thiết bị thường quy của xét nghiệm sinh học phân tử: Tủ an toàn sinh học ATSH cấp II (Microflow), máy đo quang phổ NanoPhotometer® P 300 hãng Implen, Germany, máy luân nhiệt Mastercycler nexus X2 hãng Eppendorrf, bộ điện di hãng Biozyme, máy soi gel & chụp ảnh E-Gel Life Technologies.

Phương pháp nghiên cứu

Bệnh nhân được khám lâm sàng, thực hiện quy trình nội soi đại trực tràng để đánh giá tổn thương và sinh thiết lấy mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm mô bệnh học. Quy trình xét nghiệm mô bệnh học thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TWQĐ 108.

Bệnh phẩm là mô đã xử lý, đúc thành khối nên sẽ được cắt 3-5 lam kính có chiều dày 5µm và đối chiếu tổn thương với tiêu bản nhuộm Hematoxylin - Eosin, khoanh vùng tổn thương rồi lấy mô ở vùng được đánh dấu, tiến hành tách RNA bằng bộ kit tách RNA từ mẫu mô khối nén: RNeasy FFPE Kit (50) (#73504, Qiagen).

Nồng độ và độ tinh sạch của RNA được đánh giá bằng máy đo quang phổ (NanoPhotometer® P 300 hãng Implen, Germany).

Quy trình tổng hợp cDNA từ RNA mẫu bệnh phẩm được thực hiện theo hướng dẫn bộ sinh phẩm RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (#K1621, Thermo Scientific™).

Tiếp theo cDNA được sử dụng làm khuôn mẫu cho phản ứng khuếch đại kéo dài chuỗi PCR. Trong đó sử dụng hai mỗi *HSP 110F* có trình tự 5' GCTACACGAATTCCAGCTGTGA 3' và *HSP 110R* có trình tự 5' GAGCAGCATGGTTTCGACTAAA 3'. *HSP 110F* được thiết kế gắn bổ sung trình tự exon 8 và một mỗi *HSP 110R* bổ sung exon 10. Phản ứng khuếch đại tuân theo hướng dẫn bộ sinh phẩm Taq PCR Master Mix Kit (#K0172, Thermo Scientific™). Theo đó, phản ứng thực hiện trong 20 µl với thành phần chứa 10 µl PCR Master Mix (2X); 0,25µM *HSP 110F*; 0,25µM *HSP 110R* và 5µl cDNA. Chu trình nhiệt tối ưu cho khuếch đại gen *HSP110* bao gồm các bước biến tính 95°C/ 3m; 40 chu kỳ (95°C/30s; 63°C/ 30s; 72°C/30s); kéo dài hoàn toàn ở 72°C/5m. Ở bước này, mỗi lần thực hiện với mẫu bệnh phẩm sẽ thực hiện đồng thời cùng 1 chứng dương *WT_HSP110_E9* không mang đột biến và 1 chứng dương *Delta_HSP110_truncate_E9* mang đột biến mất đoạn exon 9.

Cuối cùng, sản phẩm DNA sau khuếch đại được đọc trên gel điện di Agarose nồng độ 2%. Phương pháp sử dụng bộ hoá chất điện di (TAE Buffer (Tris-acetate-EDTA) (50X) (#B49, Thermo Scientific™), DNA Gel Loading Dye (6X) (#R0611, Thermo Scientific™), 100 bp DNA Ladder (#15628019, Thermo

Scientific™)) và bộ dụng cụ điện di dành cho điện di gel Agarose. Kết quả *HSP110 wild-type* là đoạn băng kích thước 250bp và *HSP110* đột biến mất đoạn exon 9 (*HSP110DE9*) có băng kích thước 143bp.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập được tổng hợp và xử lý bằng phần mềm thống kê y học: SPSS 22.0 và Excel

2016. Các thống kê mô tả được thực hiện thông qua tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, Min, Max cho các biến định lượng; tần số và tỷ lệ cho các biến định tính. Kiểm định Chi-square so sánh tỷ lệ và mối liên quan giữa hai biến định tính. Giá trị khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

III. KẾT QUẢ

3.1. Mối liên quan giữa đột biến gen HSP110DE9 với đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Bảng 1. Tỷ lệ đột biến gen HSP110DE9 ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đột biến gen HSP110DE9	Số lượng (n=110)	Tỷ lệ %
Có đột biến	42	38,2
Không đột biến	68	61,8
Tổng	110	100,0

Nhận xét: Có 42 bệnh nhân UTĐTT có đột biến gen *HSP110DE9*, chiếm tỷ lệ 38,2%.

Bảng 2. Mối liên quan giữa đột biến gen HSP110DE9 với tuổi, giới

Tuổi, giới		Có đột biến (n = 42)		Không đột biến (n = 68)		Tổng (n = 110)		p
		n	%	n	%	n	%	
Nhóm tuổi	< 40	2	4,7	3	4,4	5	4,5	0,680
	40-60	13	31,0	20	29,4	33	30,0	
	> 60	27	64,3	45	66,2	72	65,5	
Giới	Nữ	14	33,3	23	33,8	37	33,6	0,544
	Nam	28	66,7	45	66,2	73	66,4	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* tăng dần theo độ tuổi của bệnh nhân UTĐTT, lần lượt là 4,7%; 31,0% và 64,3%. Tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* ở nam cao hơn nữ (66,7% so với 33,3%). Tuy nhiên, chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến *HSP110DE9* với tuổi, giới của bệnh nhân UTĐTT ($p>0,05$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa đột biến gen HSP110DE9 với đặc điểm nội soi

Đặc điểm nội soi	Đột biến gen <i>HSP110DE9</i>	Có đột biến (n = 42)	Không đột biến (n = 68)	p
	n (%)			
Vị trí u				
Trực tràng		15 (35,7)	23 (33,8)	0,963
Đại tràng trái		12 (28,6)	21 (30,9)	
Đại tràng phải		15 (35,7)	24 (35,3)	

Đặc điểm nội soi	Đột biến gen <i>HSP110DE9</i>	Có đột biến (n = 42)	Không đột biến (n = 68)	p
	n (%)			
Dạng đại thể				
Dạng sùi		26 (61,9)	52 (76,5)	0,050
Dạng loét		3 (7,1)	9 (13,2)	
Dạng loét thâm nhiễm		2 (4,8)	1 (1,5)	
Dạng thâm nhiễm		11 (26,2)	6 (8,8)	
Kích thước u				
<1/2 chu vi đại trực tràng		7 (16,7)	16 (23,6)	0,555
1/2 – 3/4 chu vi đại trực tràng		15 (35,7)	26 (38,2)	
>3/4 chu vi đại trực tràng		20 (47,6)	26 (38,2)	

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* ở đại tràng phải và trực tràng cao hơn ở đại tràng trái (35,7% so với 28,6%, nhưng ở cùng vị trí thì tỷ lệ đột biến và không đột biến tương đương nhau. Đột biến *HSP110DE9* xuất hiện ở các khối u có kích thước lớn (chiếm > 3/4 chu vi đại trực tràng) cao hơn ở các khối u có kích thước bé và cao hơn nhóm không đột biến. Tuy nhiên, chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với vị trí và kích thước khối u trên nội soi ($p > 0,05$, Chi square test) nhưng có mối liên quan giữa hình dạng khối u với đột biến *HSP110DE9*. Trong đó, ở dạng loét thâm nhiễm và dạng thâm nhiễm có tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* cao hơn nhóm không đột biến ($p \leq 0,05$, Chi square test).

Bảng 4. Mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm mô bệnh học	Đột biến gen <i>HSP110DE9</i>	Có đột biến (n = 42)	Không đột biến (n = 68)	p
	n (%)			
Typ mô bệnh học				
UTBM tuyến NOS		37 (88,1)	64 (94,1)	0,298
UTBM tuyến nhày		5 (11,9)	4 (5,9)	
Mức độ biệt hóa				
Kém		2 (4,8)	2 (2,9)	0,775
Vừa		38 (90,5)	64 (94,1)	
Cao		2 (4,8)	2 (2,9)	

Nhận xét: Ở nhóm UTBM tuyến nhày tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* cao hơn nhóm không có đột biến (11,9% so với 5,9%). Khối u có mức độ biệt hóa kém có tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* cao hơn không đột biến (4,8% so với 2,9%). Nhưng chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với tít mô bệnh học và mức độ biệt hóa UTĐTT ($p > 0,05$, Chi square test).

Bảng 51. Mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với đặc điểm xâm lấn, di căn

Đột biến gen <i>HSP110DE9</i> Mức độ xâm lấn, di căn	Có đột biến (n = 42)	Không đột biến (n = 68)	p
	n (%)		
Xâm lấn thành (T)			
T2	8 (19,0)	11 (16,2)	0,830
T3	13 (31,0)	19 (27,9)	
T4	21 (50,0)	38 (55,9)	
Di căn hạch (N)			
N0	21 (50,0)	38 (55,9)	0,653
N1	12 (28,6)	20 (29,4)	
N2	9 (21,4)	10 (14,7)	
Di căn xa (M)			
M0	33 (78,6)	64 (94,1)	0,030
M1	9 (21,4)	4 (5,9)	

Nhận xét: Chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với mức độ xâm lấn thành và di căn hạch của bệnh nhân UTĐTT ($p > 0,05$, Chi square test). Nhưng có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với tình trạng di căn xa ở bệnh nhân UTĐTT. Trong đó, những bệnh nhân UTĐTT di căn xa có tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* cao hơn so với không có đột biến (21,4% so với 5,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$, Chi square test).

Bảng 62. Mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với giai đoạn bệnh

Đột biến gen <i>HSP110DE9</i> Giai đoạn bệnh	Có đột biến (n = 42)	Không đột biến (n =68)	p
	n (%)		
Giai đoạn I	7 (16,7)	6 (8,8)	0,035
Giai đoạn II	14 (33,3)	29 (42,6)	
Giai đoạn III	12 (28,6)	29 (42,6)	
Giai đoạn IV	9 (21,4)	4 (5,9)	

Nhận xét: Giữa đột biến gen *HSP110DE9* và giai đoạn bệnh của bệnh nhân UTĐTT có mối liên quan với nhau. Trong đó, bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV có đột biến gen *HSP110* có tỷ lệ là 21,4% cao hơn so với những BN không có đột biến gen *HSP110DE9* là 5,9%, ($p < 0,05$, Chi square test).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Nghiên cứu trên 110 bệnh nhân UTĐTT đến khám, điều trị tại Bệnh viện Trung ương quân đội

108 từ năm 2017 đến năm 2020, kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* trong nhóm nghiên cứu là 38,2%. Trong đó, tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* tăng dần theo độ tuổi của bệnh nhân UTĐTT với tỷ lệ lần lượt là 4,7%; 31,0% và 64,3% và tỷ lệ ở nam giới cao hơn nữ giới (66,7% so với 33,3%). Tuy vậy, kết quả của chúng tôi chưa ghi nhận có mối liên quan giữa tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* với đặc điểm tuổi, giới của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ($p > 0,05$, *Chi square test*). Kết quả nghiên cứu của tác giả Jan Hrudka và cs (2021) [5] trên 297 bệnh nhân UTĐTT cũng chưa ghi nhận được mối liên quan nào giữa đột biến *HSP110* với giới tính và nhóm tuổi của bệnh nhân.

4.2. Mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với đặc điểm nội soi, mô bệnh học ung thư đại trực tràng

Nghiên cứu của chúng tôi trên 110 bệnh nhân UTĐTT có 42 BN UTĐTT có đột biến gen *HSP110DE9*, chiếm 38,2%. Tìm hiểu mối liên quan giữa đột biến *HSP110DE9* với đặc điểm nội soi UTĐTT, kết quả chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* ở đại tràng phải và trực tràng đều là 35,7% còn ở đại tràng trái 28,6%. Đột biến *HSP110DE9* có tỷ lệ cao hơn nhóm khối u có dạng sùi (61,9%); tiếp đó là dạng thâm nhiễm với tỷ lệ 26,2%; dạng loét chiếm 7,1% và dạng loét thâm nhiễm là 4,8%. Chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với vị trí và kích thước khối u trên nội soi ($p > 0,05$, *Chi square test*) nhưng có mối liên quan giữa hình dạng khối u với đột biến *HSP110DE9*. Trong đó, khối u dạng loét thâm nhiễm và dạng thâm nhiễm có tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* cao hơn nhóm không đột biến ($p \leq 0,05$, *Chi square test*). Một số nghiên cứu về *HSP110* ở bệnh UTĐTT đã cho thấy có sự liên quan với đặc điểm nội soi. Nghiên cứu của tác giả Hrudka J và CS⁵ trên 297 bệnh nhân UTĐTT cho thấy 34% đột biến *HSP110* gặp ở đại tràng phải còn ở trực tràng và đại tràng trái với tỷ lệ 66% ($p < 0,05$). Tác giả Ho Kim J. và CS¹⁰ đánh giá về trạng thái biểu hiện của *HSP110wt*, kết quả cho thấy: Ở nhóm có biểu hiện *HSP110* thấp thì 75% khối u ở đại tràng phải, 25% khối u nằm ở đại tràng trái; ở nhóm có biểu hiện *HSP110* cao thì 65% khối u ở đại tràng phải, 35% khối u nằm ở đại tràng trái. Nghiên cứu của tác giả Collura A và CS¹¹ về tình

trạng mất đoạn của *HSP110* thấy rằng: Ở nhóm đột biến *HSP110* có tình trạng mất đoạn lớn gặp tại vị trí khối u đại tràng phải là 13%, đại tràng trái là 87% và khối u ở trực tràng không gặp trường hợp nào có đột biến. Ở nhóm có đột biến *HSP110* với mất đoạn nhỏ thì vị trí khối u ở đại tràng phải là 24%, đại tràng trái là 73% và khối u ở trực tràng là 3% ($p < 0,05$). Mặc dù vị trí UTĐTT bên trái hay bên phải được coi là bệnh có các đặc điểm về gen, phân tử và tiên lượng khác nhau. Tuy nhiên, vẫn chưa có được giải thích thỏa đáng về mối liên quan giữa đặc điểm đột biến *HSP110* theo vị trí của UTĐTT.

Nghiên cứu về mối liên quan giữa *HSP110* với đặc điểm mô bệnh học, một số nghiên cứu cho thấy, biểu hiện *HSP110* đã được phân tích liên quan đến đặc điểm mô bệnh học của các mô khối u (loại khối u, mức độ biệt hóa). Nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa các đặc điểm mô bệnh học UTĐTT và tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* chúng tôi thấy rằng: Tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* ở UTBM tuyến là 88,1% và nhóm UTBM tuyến nhầy là 11,9%. Tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* nhóm biệt hóa vừa là 90,5%; cao hơn hẳn so với nhóm biệt hóa cao và biệt hóa kém (đều có tỷ lệ 4,8%). Đột biến gen *HSP110DE9* gặp ở khối u xâm lấn mức độ T4 với tỷ lệ 50,0% cao hơn so với nhóm T3 (31,0%); tỷ lệ này ở T2 là 19,0%. Tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* ở UTĐTT có di căn hạch tương đương nhóm không có di căn hạch (50,0%). Trong đó, nhóm UTĐTT di căn ≥ 4 hạch (N2) có tỷ lệ bệnh nhân có đột biến *HSP110DE9* là 21,4%. Ở nhóm di căn 1-3 hạch (N1) thì tỷ lệ đột biến *HSP110DE9* là 28,6%. Tuy kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với typ mô bệnh học, độ biệt hóa UTĐTT cũng như với mức độ xâm lấn thành và di căn hạch của UTĐTT ($p > 0,05$, *Chi square test*). Dù vậy, kết quả của chúng tôi ghi nhận, có mối liên quan giữa đặc điểm di căn xa với đột biến gen *HSP110DE9*. Trong đó, ở nhóm UTĐTT di căn xa thì tỷ lệ đột biến gen *HSP110DE9* là 21,4% cao hơn so với những bệnh nhân không có đột biến gen *HSP110DE9* (5,9%), ($p < 0,05$, *Chi square test*). Đột biến gen *HSP110DE9* gặp nhiều nhất ở giai đoạn II với tỷ lệ 33,3%. Giai đoạn III, IV, I có tỷ lệ đột biến *HSP110* là 28,6%;

21,4% và 16,7%. Nghiên cứu cũng đã ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với giai đoạn bệnh UTĐTT. Trong đó, ở nhóm UTĐTT giai đoạn IV thì đột biến gen *HSP110DE9* có tỷ lệ là 21,4% cao hơn so với những BN không có đột biến gen *HSP110DE9* (5,9%) (($p < 0,05$, *Chi square test*). Nghiên cứu của tác giả Hrudka J và CS⁵ cho thấy tỷ lệ đột biến *HSP110* ở nhóm UTBM tuyến là 95% cao hơn hẳn ở nhóm UTBM tuyến nhày và tỷ lệ đột biến *HSP110* ở nhóm UTĐT có mức độ biệt hóa cao là 22% còn ở mức độ biệt hóa vừa và kém là 78%, nhưng sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cũng trong nghiên cứu của tác giả Hrudka J, đột biến *HSP110* gặp ở giai đoạn I, II với tỷ lệ 52% còn ở giai đoạn III, IV với tỷ lệ 48% ($p > 0,05$). Tác giả Ho Kim J và CS¹⁰ đánh giá về trạng thái biểu hiện của *HSP110wt* thấy ở nhóm có biểu hiện *HSP110wt* thấp thì gặp với tỷ lệ 68% ở UTĐTT giai đoạn I, II và 32% gặp ở UTĐTT giai đoạn III, IV. Ở nhóm có biểu hiện *HSP110wt* cao thì gặp ở giai đoạn I, II là 63%; ở giai đoạn III, IV là 37%. Nghiên cứu của tác giả Collura A và CS¹¹ cho thấy ở nhóm đột biến *HSP110* có tình trạng mất đoạn lớn thì gặp ở UTĐTT giai đoạn II là 71%, giai đoạn III 29% và ở nhóm tỷ lệ đột biến *HSP110* ở giai đoạn II, III lần lượt là 69% và 31%.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan giữa đột biến gen *HSP110DE9* với hình dạng khối u trên nội soi, tình trạng di căn xa và giai đoạn bệnh ung thư đại trực tràng ($p < 0,05$, *Chi square test*).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hyuna S, Jacques F, Rebecca LS et al (2020) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *Ca Cancer J Clin* 0: 1-41.
- Pockley AG (2002) *Heat shock protein, Inflammation and cardiovascular disease*. *Circulation* 105: 1012-1017.
- Eseigneuric R, Emjahed H, Egobbo J, Ejoly AL, Berthenet K, Eshirley S, Egarrido C (2011) *Heat shock proteins as danger signals for cancer detection*. *Front Oncol* 1: 37.
- Dorard C, de Thonel A, Collura A et al (2011) *Expression status of wild-type HSP110 correlates with HSP110 T17 deletion size and patient prognosis in microsatellite-unstable colorectal cancer*. *Nature medicine* 10(2011): 1283-1290.
- Hrudka J, Jelínková K, Fišerová H et al (2021) *Heat shock proteins 27, 70, and 110: Expression and prognostic significance in colorectal cancer*. *Cancers (Basel)* (17):4407. doi: 10.3390/cancers13174407.
- WHO (2019) *WHO classification of tumours, 5th edition, Digestive system tumours* WHO Classification of Tumours Group: 157-192.
- American Joint Committee on Cancer (2017) *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*. Springer: 251-274.
- Falih Soliman N, Jasim Mohamad B (2022) *Clinical and Histopathological Characteristics of Colorectal Cancer in Iraq between 2015-2021*. *Falih Soliman et al / Archives of Razi Institute* 77(6): 2407-2413.
- Ngô Thị Hoài (2022) *Nghiên cứu hình ảnh nội soi, mô bệnh học và đột biến gen KRAS, BRAF trên bệnh nhân polyp tuyến và ung thư đại trực tràng*. Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108.
- Kim JH, Kim KJ, Rhee YY et al (2014) *Expression status of wild-type HSP110 correlates with HSP110 T17 deletion size and patient prognosis in microsatellite-unstable colorectal cancer*. *Modern Pathology* 27: 443-453.
- Collura A, Lagrange A, Svrcek M et al (2014) *Patients with colorectal tumors with microsatellite instability and large deletions in HSP110 T17 have improved response to 5-fluorouracil-based chemotherapy*. *Gastroenterology*: 401-411.