

Đặc điểm nồng độ protein HSP110 trong mô và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Characteristics of HSP110 protein concentration in tissue and its relationship with clinical and paraclinical characteristics in patients with colorectal cancer

Trần Thị Như Quỳnh^{1*}, Lê Hữu Song², Vũ Văn Khiên²,
Trần Thị Thanh Huyền², Trần Thị Thu Hiền²,
Phạm Quang Trung², Trương Nhật Mỹ²,
Đào Thị Huyền², Nguyễn Duy Trường² và Ngô Thị Hoài²

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình,

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ protein HSP110 trong mô ung thư đại trực tràng và xác định mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 110 bệnh nhân ung thư đại trực tràng (UTĐTT) được phẫu thuật và 52 bệnh nhân polyp đại trực tràng (nhóm chứng) được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 5/2017 đến tháng 12/2020. Định lượng nồng độ protein HSP110 trong mô ung thư và polyp được bằng phương pháp ELISA (đơn vị pg/mg). Các đặc điểm lâm sàng (tuổi, giới, giai đoạn bệnh), cận lâm sàng (đặc điểm khối u, mô bệnh học) được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất. Số liệu được trình bày dưới dạng trung vị (Q1 - Q3); sử dụng kiểm định Mann-Whitney U test và Kruskal-Wallis test để so sánh nồng độ protein HSP110 giữa các nhóm. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Trung vị nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT là 14,8 (12,1 - 19,0) pg/mg, thấp hơn so với nhóm polyp đại trực tràng 15,8 (10,4-24,5) pg/mg, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,462$). Trong nhóm UTĐTT, trung vị nồng độ HSP110 ở nam giới [15,8 (12,8 - 19,1) pg/mg] cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nữ giới [12,7 (10,6 - 17,0) pg/mg] với ($p=0,006$). Không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ HSP110 liên quan đến nhóm tuổi, giai đoạn bệnh và các đặc điểm cận lâm sàng khác (vị trí u, hình dạng u, kích thước u, typ mô bệnh học, mức độ biệt hóa, tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh, mức độ xâm lấn và di căn) ($p > 0,05$). **Kết luận:** Nồng độ protein HSP110 trong mô UTĐTT thấp hơn trong mô polyp đại trực tràng ($p=0,462$). Trong nhóm UTĐTT, nồng độ protein HSP110 trong mô liên quan đến yếu tố giới tính (nam cao hơn nữ; $p=0,006$) nhưng chưa thấy mối liên quan với yếu tố tuổi, giai đoạn bệnh và các đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, HSP110, HSPH1, nồng độ trong mô, ELISA.

Summary

Objective: To evaluate HSP110 protein concentration in colorectal cancer (CRC) tissues and determine its association with clinical and paraclinical characteristics in CRC patients. **Subject and method:**

Ngày nhận bài: 16/3/2026, ngày chấp nhận đăng: 8/4/2026

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

A cross-sectional descriptive study was conducted on 110 patients with colorectal cancer undergoing surgery (case group) and 52 patients with colorectal polyps (control group) confirmed by histopathology at 108 Military Central Hospital from May 2017 to December 2020. HSP110 protein concentrations in cancer and polyp tissues were quantified using the ELISA method (pg/mg). Clinical (age, gender, disease stage) and paraclinical data (tumor characteristics, histopathology) were collected using a standardized medical record form. Data were presented as median (Q1–Q3); Mann–Whitney U and Kruskal–Wallis tests were used to compare HSP110 concentrations between groups. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. *Result:* The median HSP110 concentration in CRC tissues was 14.8 (12.1–19.0) pg/mg, which was lower than that in the colorectal polyp group [15.8 (10.4–24.5) pg/mg], but the difference was not statistically significant ($p=0.462$). Within the CRC group, the median HSP110 concentration in males [15.8 (12.8–19.1) pg/mg] was significantly higher than in females [12.7 (10.6–17.0) pg/mg] ($p=0.006$). No significant differences in HSP110 concentrations were found regarding age groups, disease stages, or other paraclinical features (tumor location, shape, size, histopathological type, differentiation grade, vascular invasion, perineural invasion, depth of invasion, and metastasis) ($p > 0.05$). *Conclusion:* HSP110 protein concentration in CRC tissues was lower than in colorectal polyp tissues, but without statistical significance ($p=0.462$). In the CRC group, HSP110 tissue concentration was associated with gender (higher in males; $p=0.006$), while no associations were observed with age, disease stage, or other paraclinical characteristics.

Keywords: Colorectal cancer, HSP110, HSPH1, tissue concentration; ELISA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Protein sốc nhiệt 110 (HSP110: Heat Shock Protein 110), được mã hóa bởi gen *HSPH1*, là một protein sốc nhiệt có trọng lượng phân tử lớn (khoảng 110 kDa)¹. Protein này có vai trò quan trọng trong quá trình gấp cuộn protein, duy trì cân bằng protein nội bào, ổn định cấu trúc tế bào và bảo vệ tế bào trước các tác nhân gây stress². Trong ung thư đại trực tràng (UTĐTT), các nghiên cứu đã làm rõ vai trò của HSP110 không chỉ ở phương diện bảo vệ tế bào mà còn là một phân tử truyền tín hiệu quan trọng.

Về mặt nội bào, HSP110 liên kết trực tiếp và làm ổn định cấu trúc của STAT3 - một yếu tố phiên mã chủ chốt thúc đẩy sự sống sót của tế bào u. Bằng cách ngăn chặn sự thoái hóa của STAT3, HSP110 duy trì tín hiệu phân bào liên tục, giúp khối u tăng sinh mạnh mẽ, kháng lại quá trình chết theo chương trình (apoptosis) và thúc đẩy xâm lấn³. Về mặt ngoại bào (extracellular), HSP110 được tiết ra môi trường xung quanh khối u hoạt động như một phân tử điều hòa miễn dịch; ảnh hưởng đến sự biệt hóa của đại thực bào và khả năng trình diện kháng nguyên, từ đó giúp tế bào ung thư trốn thoát sự giám sát của hệ miễn dịch³.

Đặc biệt, trong nhóm UTĐTT có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh cao (MSI-H: Microsatellite instability-high), mất đoạn tại vùng T17 thuộc intron 8 dẫn đến sai sót cắt nối đã tạo ra biến thể đột biến *HSP110DE9*. Biến thể này hoạt động theo cơ chế "trội-âm tính" (dominant-negative), liên kết và làm mất chức năng chaperone của HSP110 wild-type. Sự xuất hiện của *HSP110DE9* gián tiếp làm suy yếu trực tiếp hiệu STAT3 và làm mất khả năng sửa chữa DNA của tế bào u làm cho tế bào u trở nên nhạy cảm hơn với các hóa chất điều trị (như Oxaliplatin, 5-FU), đồng thời cải thiện đáng kể tiên lượng sống thêm của bệnh nhân^{3,4,5}.

Mặc dù vai trò sinh học của HSP110 đã dần được sáng tỏ tuy nhiên, việc lựa chọn phương pháp đánh giá về HSP110 vẫn là thách thức. So với xét nghiệm biểu hiện gen (mARN) vốn không phản ánh hoàn toàn lượng protein chức năng thực tế, hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) đánh giá mức độ biểu hiện dựa trên cường độ nhuộm màu (vừa mang tính định tính vừa phụ thuộc cảm quan người đọc, hay Western Blot là phương pháp bán định lượng (phụ thuộc vào độ đậm nhạt của vạch protein) thì việc định lượng nồng độ protein bằng phương pháp ELISA cho phép xác định chính xác nồng độ protein

bằng số liệu cụ thể nhờ vào đường chuẩn và đo mật độ quang học khách quan bằng máy. Vì thế, các nghiên cứu đánh giá về HSP110 và mối liên quan của nó với chẩn đoán, tiên lượng hay điều trị UTĐTT vẫn còn rất hạn chế và chưa thống nhất^{6,7,8}. Tại Việt Nam, hiện chỉ có một nghiên cứu đánh giá về đặc điểm đột biến gen *HSP110DE9* ở bệnh nhân UTĐTT⁹ mà chưa có nghiên cứu nào về nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá nồng độ protein HSP110 trong mô UTĐTT và tìm hiểu mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân UTĐTT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu tiến hành trên 110 bệnh nhân UTĐTT được phẫu thuật, 52 bệnh nhân (BN) polyp đại trực tràng (ĐTT) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đến khám, điều trị từ tháng 05/2017 đến tháng 12/2020.

Đối với nhóm UTĐTT:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Gồm các BN UTĐTT được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học theo tiêu chuẩn của WHO 2019; BN chưa trải qua các liệu pháp điều trị trước đó (hoá xạ tiền phẫu hoặc liệu pháp miễn dịch); có đầy đủ thông tin lâm sàng, cận lâm sàng theo mẫu bệnh án thống nhất; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có ung thư cơ quan khác, có tiền sử điều trị hóa chất hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Đối với nhóm chứng (BN có polyp ĐTT)

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN có polyp ĐTT được phát hiện qua nội soi và thực hiện cắt bỏ (qua nội soi hoặc phẫu thuật) mà kết quả xét nghiệm mô bệnh học là polyp lành tính; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có polyp ĐTT mà kết quả xét nghiệm mô bệnh học là loạn sản độ cao hoặc ung thư; BN có tiền sử mắc bệnh ung thư ĐTT hoặc bệnh ung thư khác; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

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

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu: cỡ mẫu tối thiểu được tính theo công thức ước lượng tỷ lệ trong nghiên cứu mô tả cắt ngang, với $p = 0,15$ theo nghiên cứu của Causse S.Z. (2018)¹⁰, cỡ mẫu tính toán được $n \geq 49$. Trên thực tế, nghiên cứu thu nhận 110 bệnh nhân UTĐTT, 52 BN polyp ĐTT.

Nội dung, chỉ số nghiên cứu:

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới tính, triệu chứng lâm sàng, giai đoạn bệnh (phân loại giai đoạn TNM theo AJCC 8th, 2017)

Cận lâm sàng: đặc điểm khối u (hình dạng, vị trí, kích thước), mô bệnh học theo phân loại của WHO 2019 (typ mô bệnh học, mức độ biệt hóa, mức độ xâm lấn thành, mức độ di căn hạch, xâm nhập mạch máu, xâm nhập thần kinh và di căn xa) và nồng độ protein HSP110 trong mô.

Nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện đánh giá tình trạng MSI.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Thăm khám và chẩn đoán: Bệnh nhân được khám lâm sàng, nội soi đại trực tràng đánh giá tổn thương đại thể, sinh thiết và xét nghiệm mô bệnh học để chẩn đoán xác định là UTĐTT hoặc polyp đại trực tràng.

Xử lý bệnh phẩm: Mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật UTĐTT hoặc sau cắt polyp ĐTT sẽ được chuyển khoa Giải phẫu bệnh lý để đánh giá đại thể và vi thể.

Lưu trữ và bảo quản mẫu: Các mẫu mô dạng khối nén được lưu trữ và quản lý tại Khoa Giải phẫu bệnh lý. Các mẫu mô tươi được lưu vào tủ âm sâu -80°C và bảo quản tại Trung tâm Nghiên cứu Y học Việt Đức - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Xét nghiệm phân tử: xác định đột biến gen *HSP110DE9* từ mẫu mô khối nén UTĐTT và polyp ĐTT thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Y học Việt Đức - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Định lượng nồng độ protein HSP110 bằng phương pháp ELISA từ mẫu mô tươi UTĐTT và polyp ĐTT thực hiện tại Labo Sinh học phân tử, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y, gồm các bước sau:

Quy trình xử lý mẫu và kiểm soát chất lượng ly giải

Xử lý mẫu mô tươi: Mẫu mô sau khi lấy ra khỏi tủ sâu -80°C, được rửa đông hoàn toàn trên đá lạnh.

Trước khi định lượng, mẫu được thấm khô bằng giấy lọc chuyên dụng để loại bỏ dịch thừa, xác định trọng lượng thực của mô trước khi ly giải.

Chuẩn hóa tỷ lệ ly giải: Sử dụng dung dịch T-PER™ (Tissue Protein Extraction Reagent) kết hợp với hỗn hợp ức chế protease (Halt™ Protease Inhibitor Cocktail, EDTA-Free 1X). Tỷ lệ ly giải được cố định nghiêm ngặt ở mức 1g mô/20mL dung dịch đệm (tương đương 50mg mô/1mL) để đảm bảo hiệu suất chiết tách protein là đồng nhất giữa các mẫu.

Đồng nhất hóa: Mẫu được làm nhỏ bằng máy đồng nhất mẫu, ly tâm tốc độ cao 10.000 vòng/phút trong 5 phút ở 4°C để thu dịch nổi trong suốt, loại

bỏ hoàn toàn các mảnh vụn tế bào và lipid có thể gây nhiễu kết quả quang phổ.

Kỹ thuật định lượng ELISA: Nồng độ protein HSP110 trong mô UTĐTT được định lượng bằng kỹ thuật ELISA sử dụng bộ sinh phẩm MBS2709383 (hãng MyBioSource, Mỹ) theo đúng quy trình của nhà sản xuất.

Đường chuẩn: Thiết lập dãy chuẩn (8 điểm chuẩn bao gồm mẫu trắng) bằng cách pha loãng kép từ nồng độ 20ng/mL xuống 0,156ng/mL.

$$\text{Nồng độ protein HSP110 (pg/mg mô)} = \frac{\text{Nồng độ protein HSP110 (pg/5mg mô)}}{5} \times 1000$$

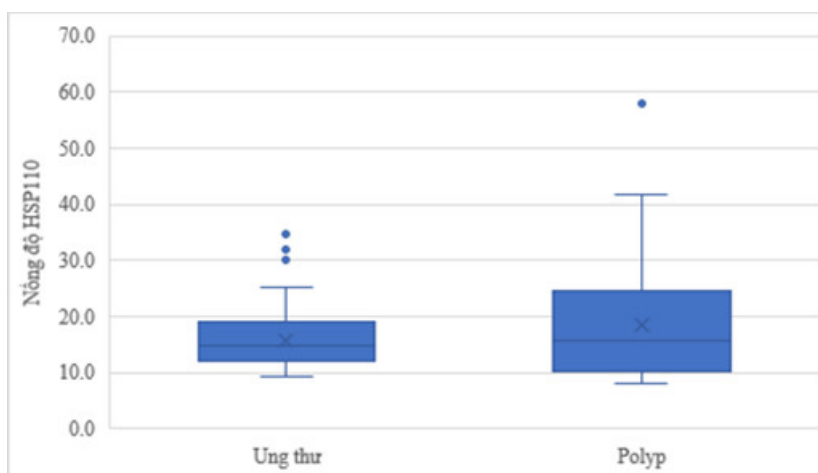
Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng SPSS 22.0. Các biến định lượng không phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (Q1 - Q3); so sánh bằng kiểm định Mann-Whitney U test (2 nhóm), hoặc Kruskal-Wallis test (nhiều nhóm). Các biến định tính được so sánh bằng Chi-square

test hoặc Fisher test. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức và Hội đồng khoa học của Viện nghiên cứu Y Dược lâm sàng 108 theo số Quyết định 108MCH/RES/NeoART-V-D1-20-07-2016.

III. KẾT QUẢ



Biểu đồ 1. Nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT và polyp ĐTT

Trung vị nồng độ HSP110 trong mô ở nhóm UTĐTT là 14,8 pg/mg (Q1-Q3: 12,1-19,0), thấp hơn so với nhóm polyp đại trực tràng là 15,8 pg/mg (Q1-Q3: 10,4-24,5). Nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,462$ (Kiểm định Mann-Whitney Test).

Bảng 1. Nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT theo tuổi, giới tính và giai đoạn bệnh (n= 110)

Đặc điểm		n	Nồng độ HSP110 (pg/mg) Trung vị (Q1-Q3)	p
Nhóm tuổi	< 40	5	14,1(11,8 – 23,3)	0,289*
	40-60	33	15,6(12,9 – 19,3)	
	> 60	72	13,7(11,7 – 18,8)	
Giới tính	Nam	73	15,8(12,8 – 19,1)	0,006**
	Nữ	37	12,7(10,6 – 17,0)	
Giai đoạn bệnh	GĐ I	13	13,2 (12,4 – 17,3)	0,645*
	GĐ II	43	15,3 (12,2 – 18,2)	
	GĐ III	41	15,5 (12,6 – 19,6)	
	GĐ IV	13	13,7 (11,0 – 16,8)	

(*Kruskal-Wallis test, **Mann-Whitney U test)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HSP110 giữa 2 giới. Trong đó, trung vị nồng độ HSP110 ở nam giới (15,8 pg/mg) cao hơn so với ở nữ giới (12,7 pg/mg) với $p = 0,006$. Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HSP110 giữa các nhóm tuổi ($p = 0,289$) cũng như giữa các giai đoạn bệnh ($p = 0,645$).

Bảng 2. Nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT theo đặc điểm khối u (n= 110)

Đặc điểm khối u		n	Nồng độ HSP110 (pg/mg) Trung vị (Q1-Q3)	p
Vị trí	Trực tràng	38	15,3 (12,0 – 18,4)	0,773
	Đại tràng trái	33	15,3 (12,1 – 19,4)	
	Đại tràng phải	39	13,8 (12,5 – 18,3)	
Hình dạng	Dạng sùi	78	15,0 (12,2 – 19,1)	0,523
	Dạng loét	12	12,8 (10,6 – 17,3)	
	Dạng loét thâm nhiễm	3	12,8 (11,9 – 14,5)	
	Dạng thâm nhiễm	17	16,8 (12,1 – 18,9)	
Kích thước (cm)	< 2,0	3	10,5 (9,5 – 12,4)	0,121
	2,0 – 5,0	70	14,3 (12,1 – 18,8)	
	> 5,0	37	15,5 (12,9 – 19,4)	

(Kruskal-Wallis test)

Nồng độ HSP110 không có sự khác biệt ý nghĩa theo các đặc điểm đại thể của khối u: vị trí u ($p = 0,773$), hình dạng u ($p = 0,523$) và kích thước u ($p = 0,121$).

Bảng 3. Nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT theo đặc điểm mô bệnh học (n=110)

Đặc điểm mô bệnh học	n	Nồng độ HSP110 (pg/mg) Trung vị (Q1-Q3)	p
----------------------	---	---	---

Typ mô bệnh học	UTBM tuyến	101	14,3 (12,0 - 19,0)	0,313**
	UTBM tuyến nhầy	9	17,6 (14,3 - 19,1)	
Mức độ biệt hóa	Biệt hóa kém	4	12,3 (10,4 - 16,0)	0,359*
	Biệt hóa vừa	102	15,0 (12,1 - 19,0)	
	Biệt hóa cao	4	16,1 (13,0 - 28,5)	
Xâm nhập mạch	Có	4	14,4 (12,0 - 19,0)	0,886**
	Không	106	14,8 (13,3 - 15,9)	
Xâm nhập thần kinh	Có	6	15,5 (11,0 - 19,1)	0,874**
	Không	104	14,8 (12,1 - 19,0)	

(*Kruskal-Wallis test, **Mann-Whitney U test)

Nồng độ HSP110 không có sự khác biệt ý nghĩa theo typ mô bệnh học ($p=0,313$), mức độ biệt hóa ($p=0,359$), xâm nhập mạch ($p=0,886$) và xâm nhập thần kinh ($p=0,874$).

Bảng 4. Nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT theo mức độ xâm lấn, di căn (n= 110)

Mức độ xâm lấn, di căn		n	Nồng độ HSP110 (pg/mg) Trung vị (Q1-Q3)	p
Mức độ xâm lấn thành (T)	T2	19	14,6 (12,4 – 19,0)	0,989*
	T3	32	13,7 (12,2 – 19,1)	
	T4	59	15,0 (11,7 – 19,1)	
Di căn hạch (N)	N0	59	15,0 (12,2 – 18,8)	0,942*
	N1	32	15,0 (11,7 – 19,3)	
	N2	19	13,8 (11,0 – 20,2)	
Di căn xa (M)	M0	97	15,0 (12,2 – 19,0)	0,347**
	M1	13	13,7 (10,9 – 17,9)	

(*Kruskal-Wallis Test, **Mann-Whitney U Test)

Nồng độ HSP110 không có sự khác biệt ý nghĩa theo mức độ xâm lấn thành ($p=0,989$), tình trạng di căn hạch ($p=0,942$) và di căn xa ($p=0,347$).

IV. BÀN LUẬN

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) hiện tại đang là thách thức lớn đối với y tế toàn cầu cũng như tại Việt Nam do bệnh có tỷ lệ mắc mới và tử vong cao trong các bệnh ung thư^{11,12}. Trong bối cảnh đó, các nghiên cứu về cơ chế phân tử, đặc biệt là vai trò của các protein sốc nhiệt như protein sốc nhiệt 110 (HSP110), đóng vai trò quan trọng trong việc định hướng chiến lược điều trị cá thể hóa. Nghiên cứu của chúng tôi khi đánh giá mối liên quan giữa nồng độ HSP110 mô UTĐTT với các đặc điểm lâm sàng và

cận lâm sàng ở bệnh nhân UTĐTT đã ghi nhận một số kết quả đáng chú ý.

Trước hết, khi so sánh nồng độ HSP110 trong mô UTĐTT với nồng độ HSP110 trong mô polyp đại trực tràng, kết quả ghi nhận trung vị nồng độ HSP110 trong mô ở nhóm UTĐTT thấp hơn không đáng kể so với nhóm polyp đại trực tràng ($p=0,462$). Sự tương đồng này cho thấy hệ thống đáp ứng stress tế bào thông qua HSP110 đã được kích hoạt mạnh mẽ ngay từ giai đoạn tiền ung thư (polyp). Theo mô hình của Fearon và Vogelstein (1990), các biến đổi di truyền tích lũy từ giai đoạn adenoma (polyp tuyến) đã tạo ra các áp lực về mặt chuyển hóa và stress oxy hóa. Vì HSP110 là một chaperone then chốt giúp tế bào sống sót dưới các tác nhân stress,

sự biểu hiện cao của nó tại mô polyp có thể phản ánh sự thay đổi vi môi trường và chuyển hóa tương tự như tế bào ung thư thực thụ. Mặc dù Slaby⁷ và cộng sự (2009) cho thấy HSP110 biểu hiện vượt trội ở mô ung thư so với niêm mạc lành, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ ở nhóm polyp tương đương với nhóm ung thư có thể giải thích do sự kích hoạt sớm của các tổn thương polyp (đặc biệt là nhóm có loạn sản) tạo nên cơ chế bảo vệ protein để chống lại quá trình apoptosis. Mặt khác, khác với nhóm polyp lành tính, mô ung thư thường mang các đột biến gen đặc hiệu, tiêu biểu là biến thể *HSP110DE9* (mất đoạn exon 9). Sự hiện diện của biến thể này có thể là nguyên nhân làm giảm nồng độ protein HSP110 tổng số trong mô ung thư so với giai đoạn trước đó.

Nghiên cứu về nồng độ HSP110 trong mô UTĐT, kết quả ghi nhận nồng độ HSP110 không khác biệt theo nhóm tuổi và giai đoạn lâm sàng (I-IV). Kết quả này tương đồng với các công bố của Vũ Sơn Giang⁹ (2025) khi nghiên cứu tỷ lệ đột biến gene *HSP110* trên 149 bệnh nhân UTĐTT bằng phương pháp Real-time PCR và Jan Hrudka¹³ (2021) khi đánh giá sự hiện diện của protein HSP110 trong mô UTĐTT trên 293 bệnh nhân bằng hóa mô miễn dịch (IHC). Mặc dù có sự khác biệt về phương pháp tiếp cận, từ mức độ di truyền phân tử (Real-time PCR trong nghiên cứu của Vũ Sơn Giang⁹) đến biểu hiện hình thái protein (IHC trong nghiên cứu của Jan Hrudka¹³) và kết quả định lượng nồng độ HSP110 (trong nghiên cứu của chúng tôi) cho thấy một sự đồng thuận quan trọng. Điều này khẳng định HSP110 là một dấu ấn sinh học có tính ổn định cao, không phụ thuộc vào phương thức xét nghiệm hay các yếu tố lâm sàng như tuổi và giai đoạn bệnh. Việc nồng độ duy trì tương đương từ giai đoạn sớm đến muộn ($p=0,645$) gợi ý rằng HSP110 đóng vai trò là một thành phần cốt lõi trong cơ chế chống lại stress của tế bào ở mọi giai đoạn, từ những bước đầu hình thành khối u và duy trì xuyên suốt quá trình xâm lấn, di căn.

Có một điểm đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi là nồng độ HSP110 trong mô ở nhóm bệnh nhân nam cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh

nhân nữ ($p=0,006$). Kết quả một số nghiên cứu như của Vũ Sơn Giang⁹ hay Jan Hrudka¹³ đã ghi nhận có sự tương đồng với kết quả của chúng tôi nhưng chưa đặt ý nghĩa thống kê. Điều đó cho thấy xu hướng chung của HSP110 ở nam cao hơn nữ. Dù vậy, các dữ liệu công bố về HSP110 trong UTĐTT nhìn chung không nhất quán và nhiều nghiên cứu cũng không chứng minh được sự khác biệt theo giới tính. Sự khác biệt này, một phần có thể được lý giải thông qua vai trò của các hormone sinh dục, đặc biệt là estrogen, vốn được biết đến là có vai trò trong sinh bệnh học UTĐTT^{2,14}. Tuy nhiên, các bằng chứng trực tiếp về mối liên quan giữa estrogen và HSP110 còn hạn chế. Vì vậy, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nữa để làm rõ hơn về vấn đề này.

Nội soi đại trực tràng không chỉ là công cụ chẩn đoán xác định mà còn cung cấp những thông tin quan trọng về đặc điểm đại thể của khối u như vị trí, hình dạng và kích thước. Trong nghiên cứu này, nồng độ HSP110 ghi nhận được cho thấy sự ổn định, không phụ thuộc vào các đặc điểm đại thể nêu trên. Kết quả này tương đồng với Vũ Sơn Giang⁹ (2025) khi đánh giá về tỷ lệ đột biến gen *HSP110*, cho biết tỷ lệ đột biến *HSP110* cũng không phụ thuộc vào vị trí khối u đại tràng ($p=0,274$). Tuy nhiên, khi so sánh với nghiên cứu ngoài nước, kết quả của chúng tôi có sự khác biệt nhất định. Nghiên cứu của Jan Hrudka¹³ ghi nhận tỷ lệ HSP110 dương tính ở nhóm u đại tràng phải (34%) thấp hơn có ý nghĩa ($p = 0,022$) so với khối u đại tràng trái (66%). Sự khác biệt này có thể giải thích trước hết do đặc điểm quần thể bệnh nhân nghiên cứu khác nhau. Bên cạnh đó, qua mối liên quan mật thiết giữa vị trí khối u và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (MSI-H) đã được ghi nhận. Một số nghiên cứu cho rằng các khối u vị trí đại tràng phải thường có tình trạng bất ổn định vi vệ tinh MSI-H cao hơn, dẫn đến các đột biến mất đoạn tại vùng lặp nucleotide của gene *HSP110*, từ đó có thể gián tiếp làm giảm nồng độ protein HSP110 trong mô u tại vị trí này so với khối u đại tràng trái^{4,15}.

Khi xem xét các đặc điểm mô bệnh học của UTĐTT với nồng độ HSP110 trong mô cũng cho thấy sự nhất quán đáng kể. Việc không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các tít mô học

($p=0,313$), mức độ biệt hóa ($p=0,359$) hay tình trạng xâm nhập mạch máu ($p=0,886$) và xâm nhập thần kinh($p=0,874$) gợi ý rằng HSP110 đóng vai trò như một protein duy trì sự ổn định nội bào (chaperone) xuyên suốt các dạng biểu hiện hình thái khác nhau của ung thư biểu mô. Nhận định này cũng phù hợp với kết quả của Jan Hrudka¹³ khi so sánh giữa nhóm biệt hóa thấp và biệt hóa cao thấy tỷ lệ HSP110 dương tính lần lượt là 78% và 22% ($p=0,520$). Mặc dù nồng độ protein không thay đổi theo mức độ biệt hóa, nhưng vai trò của HSP110 trong việc bảo vệ tế bào u trước các stress môi trường vẫn là yếu tố then chốt giúp khối u tồn tại và phát triển bất kể đặc điểm mô học cụ thể.

Mối liên quan giữa nồng độ HSP110 với mức độ xâm lấn thành, di căn hạch và di căn xa cũng là một khía cạnh quan trọng được chúng tôi tập trung phân tích sau phẫu thuật. Kết quả cho thấy nồng độ protein HSP110 không có sự biến thiên theo mức độ lan rộng của bệnh bởi nó không phụ thuộc vào mức độ xâm lấn thành ($p=0,989$), di căn hạch ($p=0,942$) và di căn xa ($p=0,347$). Điều này cho thấy HSP110 có thể tham gia vào cơ chế bệnh sinh ngay từ giai đoạn sớm và duy trì mức biểu hiện ổn định để hỗ trợ tế bào ung thư trong suốt quá trình xâm lấn và di căn¹⁵. Mặc dù hiện nay các tài liệu công bố về nồng độ định lượng HSP110 trong mô theo mức độ xâm lấn, di căn ở bệnh nhân sau phẫu thuật còn hạn chế, nhưng những dữ liệu ban đầu này cho thấy HSP110 là một chỉ dấu sinh học có tính hiện diện cao và ổn định.

Hạn chế của nghiên cứu: Cỡ mẫu của nghiên cứu chưa đủ lớn để có thể đại diện hoàn toàn cho tất cả các giai đoạn bệnh, cần có những nghiên cứu tiếp theo trên quy mô lớn hơn. Mặt khác, cần kết hợp đánh giá đồng thời với tình trạng MSI và thực hiện nghiên cứu theo dõi dọc để làm sáng tỏ hơn mối liên quan giữa MSI, đột biến *HSP110DE9* và nồng độ HSP110 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Từ đó, có thể xác định được vai trò của HSP110 trong quá trình tiến triển, di căn, tiên lượng UTĐTT.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ protein HSP110 trong mô UTĐTT thấp hơn trong mô polyp đại trực tràng ($p=0,462$). Trong

nhóm UTĐTT, nồng độ protein HSP110 trong mô liên quan đến yếu tố giới tính (nam cao hơn nữ; $p=0,006$) nhưng chưa thấy mối liên quan với yếu tố tuổi, giai đoạn bệnh và các đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Xiang-Yang Wang, Subjeck JR (2013) *High molecular weight stress proteins: Identification, cloning and utilisation in cancer immunotherapy*. International Journal of Hyperthermia 29(5): 364-375.
2. Wu J, Liu T, Rios Z et al (2017) *Heat Shock Proteins and Cancer*. Trends in Pharmacological Sciences, 38(3): 226-256.
3. Berthenet K, Bokhari Ad, Lagrange A et al (2016) *HSP110 promotes colorectal cancer growth through STAT3 activation*. Oncogene 1-9.
4. 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 146: 401-11.
5. 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.
6. Xu L, Wang Y, He X et al (2023) *Discovery of second generation heat shock protein 110 (HSP110) inhibitors for potential treatment of colorectal cancer*. European Journal of Medicinal Chemistry Reports 7(100103): 1-14.
7. Slaby O, Sobkova K, Svoboda M et al (2009) *Significant overexpression of Hsp110 gene during colorectal cancer progression*. Oncology reports, 21: 1235-1241.
8. Dorard C, Thonel Ad, Collura A et al (2011) *Expression of a mutant HSP110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves disease prognosis*. Nature Medicine 17(10): 1283-1289.
9. Vũ Sơn Giang, Nguyễn Thị Thân, Nguyễn Lĩnh Toàn, Hồ Văn Sơn (2025) *Phân tích đặc điểm một số biến đổi di truyền gene KRAS, BRAF và HSP110 ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng*. Tạp chí Y Dược học Quân sự 50(2): 35-44.

10. Causse SZ, Marcion G, Chanteloup G et al (2018) *HSP110 translocates to the nucleus upon genotoxic chemotherapy and promotes DNA repair in colorectal cancer cells*. *Spinger Nature* 38(15): 2767-2777.
11. Freddie B, Mathieu L, Hyuna S et al (2024) *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin* 74: 229-263.
12. International Agency for Research on Cancer. (2024) *Global Vietnam 2022 (version 1.1)*. The Globocan Cancer Observatory: 1-2.
13. Hrudka J, Jelínková K, Fišerová H et al (2021) *Heat Shock Proteins 27, 70, and 110: Expression and Prognostic Significance in Colorectal Cancer*. *Cancers* 13(4407).
14. Principi M, Barone M, Pricci M et al (2014) *Ulcerative colitis: from inflammation to cancer. Do estrogen receptors have a role?* *World J Gastroenterol*, 20(33): 11496-1504.
15. Đặng Thái Trà, Phạm Văn Thịnh, Trần Ngọc Dũng (2023) *Nghiên cứu sự mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng phương pháp hóa mô miễn dịch*. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 18(1): 141-148.