

ĐỘT BIẾN GEN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

ThS. BS. Trần Doãn Tú

Trường Đại học Y – Dược Huế

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Ung thư buồng trứng có tỷ lệ tử vong cao nhất và tiên lượng xấu nhất trong tất cả các ung thư phụ khoa^{1,2}. Tỷ lệ tử vong đã không thay đổi trong 30 năm qua³, thậm chí dự đoán đến năm 2040, tỷ lệ này sẽ gia tăng đáng kể².

Ung thư buồng trứng được xem như là “kẻ giết người thầm lặng”. Do 70% ung thư buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển xa (giai đoạn III/ IV), khi bệnh đã lan tràn, gieo rắc vào vùng chậu và ổ bụng, tỷ lệ sống 5 năm là 20 – 25%, nếu phát hiện ở giai đoạn sớm thì tỷ lệ này là 90%³.

Tại Việt Nam, năm 2018, ước tính có khoảng 1.500 trường hợp mắc mới, phổ biến hàng thứ ba trong các bệnh ung thư phụ khoa, sau ung thư vú và ung thư cổ tử cung, có khoảng 856 trường hợp tử vong do ung thư buồng trứng^{1,4}.

Cho đến nay, người ta vẫn chưa biết rõ nguyên nhân, tuy vậy những yếu tố về di truyền, sinh sản, môi trường có liên quan đến nguy cơ ung thư buồng trứng⁵.

Tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất, có đến 25% trường hợp ung thư buồng trứng có yếu tố di truyền⁵. Họ hàng F1 tăng nguy cơ gấp 3 – 7 lần, đặc biệt là có nhiều người thân bị mắc bệnh và khởi phát ở độ tuổi sớm⁶. Có một phần ung thư

buồng trứng xảy ra như hội chứng ung thư di truyền (Hereditary Cancer Syndrome) do gen trội trên nhiễm sắc thể thường. Hơn nữa, trong gia đình có người mắc ung thư vú, ung thư đại tràng cũng làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng. Nguy cơ ung thư buồng trứng ở 70 tuổi trên những người BRCA1 lên đến 41 – 46% và ở các gia đình BRCA2 khoảng 10 – 27%^{6,7}. Ngoài ra, những gia đình mắc hội chứng ung thư đại tràng di truyền không phát sinh polyp, còn gọi là hội chứng Lynch có thể chiếm ít nhất 2% ung thư biểu mô buồng trứng và có nguy cơ suốt đời là 20%⁶.

Ung thư biểu mô là loại mô học phổ biến nhất (chiếm 90%) của ung thư buồng trứng, vôi trứng và phúc mạc. Trong đó, loại phổ biến nhất là ung thư tuyến thanh dịch độ biệt hóa cao (High-grade serous ovarian carcinoma – HGSOC), tiếp theo là ung thư tế bào sáng và ung thư biểu mô tuyến thanh dịch độ biệt hóa thấp (Low-grade serous ovarian carcinoma – LGSOC)⁸.

CƠ CHẾ BỆNH SINH UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Hiện nay, có một số giả thuyết về cơ chế bệnh sinh ung thư buồng trứng được giới thiệu, tuy nhiên chưa có giả thuyết nào được chấp nhận rộng rãi.

Thuyết rụng trứng liên tục

Theo quan điểm cổ điển, tất cả các loại

ung thư buồng trứng đều có nguồn gốc từ lớp biểu mô. Hiện tượng phóng noãn gây tổn thương vật lý lớp này, ngay lập tức các thương tổn được sửa chữa. Trong suốt cuộc đời người phụ nữ, sự rụng trứng xảy ra liên tục nên quá trình tổn thương và tái tạo lớp biểu mô lặp đi lặp lại, các cytokine gây viêm được tạo ra trong quá trình này, cùng với các loại oxy hóa tác động đến tế bào biểu mô gây phá hủy và tổn thương DNA (Deoxyribonucleic Acid) tế bào⁹. Các tế bào này rất dễ bị biến đổi và dễ xâm lấn vào trong lớp đệm vùng vỏ. Cuối cùng sẽ bị mắc kẹt và tạo nên một khối các tế bào biểu mô trong mô đệm được gọi là những nang vùng vỏ (Cortical Inclusion Cysts – CICs). Trong khi đó, các nội tiết tố trong buồng trứng kích thích tế bào biểu mô tăng sinh, biến đổi thành tế bào ung thư⁸.

Mặc dù, giả thuyết này phù hợp về mặt dịch tế học, trong đó số chu kỳ rụng trứng có liên quan đến nguy cơ ung thư buồng trứng, tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế như: không giải thích được tại sao ung thư biểu mô tuyến dịch nhầy và ung thư biểu mô dạng nội mạc thường liên quan đến khối u buồng trứng giáp biên, trong khi ung thư biểu mô tuyến thanh dịch thì không. Các ung thư phúc mạc không liên quan đến buồng trứng nhưng hoàn toàn giống với ung thư buồng trứng tuyến thanh dịch về mặt mô học. Ngoài ra, giả thuyết này cũng mâu thuẫn với thực tế là ở những bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang, số chu kỳ rụng trứng giảm nhưng nguy cơ ung thư buồng trứng lại cao hơn^{8,9}.

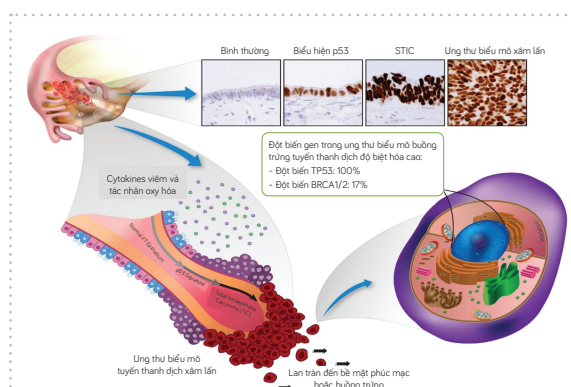
Thuyết vòi tử cung

Trước đây, hầu hết các nghiên cứu cho rằng ung thư buồng trứng có nguồn gốc từ chính buồng trứng, chỉ có một số nghiên cứu về các tổn thương tiền ung thư buồng trứng ở các vị trí khác. Một số nghiên cứu cho rằng vòi tử cung có thể là vị trí của các tổn thương tiền

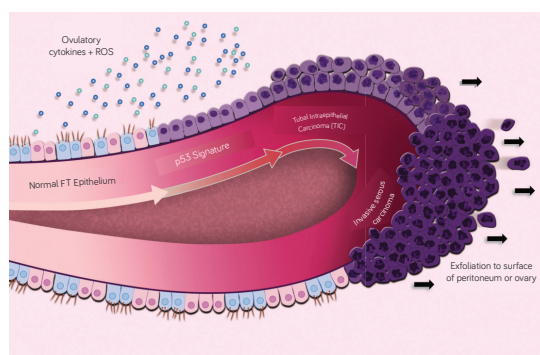
ung thư và dần lan đến buồng trứng lân cận.

Loạn sản biểu mô vòi tử cung chiếm tỷ lệ cao (50%) ở những phụ nữ có đột biến gen *BRCA1/2* đã phẫu thuật cắt bỏ vòi tử cung, buồng trứng dự phòng. Sự biến đổi mô học buồng trứng tuyến thanh dịch độ biệt hóa cao, được gọi là ung thư trong biểu mô vòi tử cung thanh dịch (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma – STIC)⁵. Nhiều nghiên cứu khác cũng tìm thấy đặc điểm mô học tương tự giữa ung thư buồng trứng và ung thư phúc mạc thanh dịch độ biệt hóa cao, bất kể tình trạng *BRCA*. Các nghiên cứu khảo sát buồng trứng bên đối diện của bệnh nhân ung thư buồng trứng cho thấy đặc điểm mô học bình thường hoặc hình thái thay đổi không giống với đặc điểm của ung thư thanh dịch độ biệt hóa cao.

Đột biến gen *TP53* cũng được tìm thấy trong STIC. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh ung thư buồng trứng theo thuyết vòi tử cung^[10]



Hình 2. Cơ chế bệnh sinh ung thư buồng trứng theo thuyết vòi tử cung^[9]

vòi tử cung bình thường nhận thấy những biểu hiện TP53 trong các tế bào tiết giống hệt như đột biến TP53 trong ung thư buồng trứng tuyến thanh dịch. Tuy nhiên, khoảng 50% đột biến TP53 có nguy cơ trở thành ung thư.

Sự biểu hiện TP53 được cho là phản ánh về sự xuất hiện của tổn thương DNA trong các tế bào biểu mô ống do tiếp xúc với các cytokine và chất oxy hóa. Khoảng 70 – 90% các STIC được tìm thấy ở tua vòi. Tua vòi nằm rất gần buồng trứng nên dễ chịu tác động của các tác nhân gây stress lên buồng trứng. Ngoài ra, phần này có rất nhiều mạch máu, thuận lợi di căn đến buồng trứng qua đường máu⁸.

Thuyết hai con đường

Thuyết này được Kurman và Shih giới thiệu vào năm 2004 dựa vào các triệu chứng lâm sàng, kết quả mô bệnh học và đặc điểm di truyền của ung thư buồng trứng⁹. Phân chia ung thư buồng trứng thành hai loại: loại I và loại II. Loại I bao gồm ung thư tuyến thanh dịch độ biệt hóa thấp, ung thư tuyến dịch nhầy, ung thư dạng nội mạc, ung thư tế bào sáng và u Brenner ác tính. Loại II bao gồm ung thư tuyến thanh dịch độ biệt hóa cao, ung thư không rõ loại và loại ung thư biểu mô – liên kết^{5,8}.

Trong ung thư buồng trứng loại I, các tổn thương tiền ung thư có nguồn gốc từ buồng trứng. Đặc điểm tiến triển chậm, thường chỉ ảnh hưởng đến buồng trứng và ổn định về mặt di truyền. Các khối u buồng trứng biến đổi hình thái và trở thành ung thư khi vượt qua giai đoạn trung gian (giáp biên). Sinh bệnh học của loại ung thư này là thông qua con đường truyền thống: các nang vòi biểu mô bề mặt buồng trứng tăng sinh và biến đổi thành tế bào ung thư sau khi tiếp xúc với các yếu tố môi trường. Những thay đổi di truyền

phổ biến nhất là đột biến KRAS và BRAF, cả hai đều có thể hoạt hóa con đường gây ung thư MAPK.

Các tổn thương tiền ung thư loại II bắt nguồn từ bên ngoài buồng trứng, có thể là vòi tử cung. Đặc điểm phát triển mạnh hơn, không ổn định về mặt di truyền và thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển. Phần lớn biểu hiện đột biến gen TP53 (50 – 80%), còn lại có thể biểu hiện quá mức các gen *HER2/neu* (10 – 20%) và *AKT* (12 – 18%). Khoảng một nửa trường hợp ung thư buồng trứng loại II có liên quan đến đột biến gen *BRCA1/2*. Đột biến gen TP53 kết hợp với các yếu tố môi trường như các cytokine viêm, các chất oxy hóa phản ứng làm biến đổi quá sản các tế bào biểu mô tiết ở vòi tử cung, từ đó tạo ra các tổn thương tiền ung thư. Đột biến TP53 có liên quan đến tình trạng sinh sản ít, do đó, rụng trứng vẫn được xem xét là yếu tố nguy cơ gây đột biến gen này.

Nhìn chung, thuyết này có khả năng giải thích cơ chế bệnh sinh của ung thư buồng trứng tốt hơn so với các thuyết khác. Tuy nhiên, vẫn chưa giải thích được cơ chế phát triển các ung thư không có nguồn gốc từ buồng trứng⁸.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, và cs (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6), pp. 394–424.
2. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, và cs (2019), "Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors", *Int J Womens Health*, 11, pp. 287–299.
3. Jacinta S. (2020), *Tumor Microenvironment*, Springer Nature Switzerland AG.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, và cs (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6), pp. 394–424.
5. Hoffman B. L., Schorge J. O., Halvorson L. M. (2020), "Epithelial Ovarian Cancer", 4th ed. Williams Gynecol, McGraw – Hill Education, pp. 732–771.
6. Brett M. R., Jennifer B. P., Thomas A. S., và cs (2017), "Epidemiology of ovarian cancer: a review", *Cancer Biol Med*, 14(1), pp. 9–32.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee (2016), "Evaluation and Management of Adnexal Masses", *Obstet Gynecol*, 128(5), pp. 210–226.
8. Budiana I. N. G., Angelina M., Pemayun T. G. A. (2019), "Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery", *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 20(1), pp. 47–54.
9. Karst A. M., Drapkin R. (2009), "Ovarian Cancer Pathogenesis: A Model in Evolution", *J Oncol, Hindawi*, 2010, pp. e932371.
10. Jones P. M., Drapkin R. (2013), "Modeling High – Grade Serous Carcinoma: How Converging Insights into Pathogenesis and Genetics are Driving Better Experimental Platforms", *Front Oncol, Frontiers*, Assessed: 28/09/2020;3 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00217/full>