

Bs CKI Trần Quốc Chí - Khoa Ung bướu

PHẦN III

SINH HỌC, MÔI TRƯỜNG HỌC, CÁC CHẤT CHẾ ĐIỀU, NGUYÊN NHÂN VÀ SINH BỆNH HỌC UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Mặc dù các phân nhóm khác nhau của ung thư biểu u mô buồng trứng có những sai lệch đáng kể về mặt lâm sàng và mang các dấu hiệu sao chép đặc trưng, những nét đặc trưng về hình thái học của chúng vẫn tương đồng với biểu u mô biệt hóa của ống sinh dục có nguồn gốc từ các ống Muller và những nghiên cứu gần đây gợi ý rằng tất cả các phân nhóm của ung thư biểu u mô buồng trứng đều có thể phát sinh từ một tế bào tiền ung thư biểu u mô bề mặt buồng trứng (OSE- ovarian surface epithelium) dựa trên những con đường biệt hóa khác nhau được điều hòa bởi các con đường phôi thai có liên quan với các gen HOX. Các gen HOX không thường được biểu u trong ung thư biểu u mô buồng trứng.



Tuy nhiên, sự biểu hiện của HOXA9, HOXA10, và HOXA11 trong các tế bào có nguồn gốc từ OSE phụ thuộc có xu hướng phát sinh ung thư làm cho những tế bào này biệt hóa theo các dòng Muller riêng biệt, làm nảy sinh các khối u với các đặc điểm về hình thái của các khối u buồng trứng dạng thanh dịch, dạng nang mô cơ trơn và dạng nhầy, liên quan theo thời gian. HOXA7 đã được chứng minh có vai trò trong việc kiểm soát mức độ biệt hóa và độ mô hình của các khối u buồng trứng. Bởi do các hormone sinh dục điều hòa sự biểu hiện của HOX thông qua chu kỳ kinh, điều này có vẻ hợp lý là sự phân biệt kéo dài của các tế bào OSE với các hormone này phụ thuộc thành công phần vào sự hoạt hóa HOX không phù hợp, mà có liên quan phần vì của các nang vùng biệt u mô và sự kích thích tế bào/tế bào quá mức dẫn đến sự tăng sinh và sự mất cân bằng của bộ gen.

Các đột biến của bộ gen được cho là đóng một vai trò then chốt trong bệnh sinh của nhiều ung thư. Tần suất cao các đột biến thể xôma (somatic mutations- >5%)(không phải dòng mầm) đã được chứng minh trong một số lượng lớn các gen trong EOC, xảy ra gần như ngẫu nhiên thay đổi gen HOX trong một phân nhóm mô hình và kiểu độ biệt hóa, và những gen rất lớn như năng được nhận ra hình ảnh đóng một vai trò then chốt trong sự sinh ung thư buồng trứng. Những gen này bao gồm TP53, CTNNB1, PTEN (bất hoạt hóa), KRAS, PIK3CA, và AKT1 (hoạt hóa). Các EOC có liên quan với đột biến BRCA1/2 di truyền (dòng mầm) có khuynh hướng xảy ra ở độ tuổi sớm hơn so với các khối u phát và thường gặp là các khối u dạng thanh dịch có độ mô hình cao với sự mất chức năng của p53.

Giống như các khối u khác, EOCs thường có sự mất cân bằng nhiễm sắc thể (gen sao chép các khu vực chẵn và đột biến) và cả hai và sự mất cân bằng theo từng vùng có liên quan đến độ mô hình của u và làm thay đổi những khu vực trên bệnh nhân. Một điều có nhiều vùng bất thường của DNA thường mang nhiều gen, hiện nay người ta cho rằng một số lượng lớn các gen có mang mã khóa của tiến trình sinh ung thư; những mã khóa này được cho là những dấu hiệu quy định bệnh nhân và là những đích điều trị tiềm năng. Bởi vì việc xác định chức năng protein thường được tin cậy nhiều hơn là hình thức chức năng, hầu hết các nghiên cứu đều chú trọng vào những vùng có sự khuếch đại của nhiễm sắc thể (amplicon- bản sao điển hình của chuỗi di truyền DNA) để nhận ra những đích điều trị tiềm năng mới. Các nghiên cứu mang mã khóa những vùng sao chép khuếch đại được nhận ra trong các khối u buồng trứng hiện nay bao gồm RAB25 ở 1q22, EVI1, PKCι, SnoN, BCL6, EIF5A2 và PIK3CA ở 3q26.2, MYC và PVT1 ở 8q24.2, rsf1, HBXAP và PAK1 ở 11q13, HER2/neu ở 17q12, AKT2 ở 19q13.2, và ZNF217, BTAK, BRK, và EEF1A2 ở 20q13.2. Một vài gen này có thể là đích cho các tác nhân điều trị mới hiện nay đang được đánh giá ở giai đoạn tiền lâm sàng và giai đoạn sớm trên lâm sàng. Ngoài ra, những sự hoán vị, những thay đổi về di truyền học biểu hiện và sự ghi nhận cũng như những đột biến chức năng của tế bào, việc nhận ra các dấu hiệu quan trọng tiềm năng và các đích điều trị trong EOC.

Với cùng một kiểu sinh ung thư buồng trứng, các ung thư biểu mô buồng trứng được phân chia thành 2 loại được đặt tên là các khối u type I và type II tùy theo vị trí hai con đường sinh u chủ yếu. Các khối u type I nảy sinh theo kiểu bậc thang từ các khối u giáp biên và bao gồm ung thư biểu mô đường thành dịch ổ bụng, đường nhầy, đường nội mạc tử cung và tử bào sáng. Các khối u type II nảy sinh theo kiểu lompat và bao gồm các khối u đường thành dịch ổ bụng có ổ ác cao, các khối u trung bì hỗn hợp ác tính, và ung thư biểu mô không biệt hóa. Các khối u type II được đặc trưng bởi sự thay đổi di truyền TP53, bất ổn định di truyền của bộ gen được ghi dấu và đột biến gen BRCA trong một vài trường hợp. Kiểu sinh ung thư này đi vào hòa nhập liên quan của các khối u giáp biên thành ung thư biểu mô xâm nhập và cung cấp một bối cảnh hình thái học và phân tử cho các nghiên cứu nhằm mục đích làm sáng tỏ sinh bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng.

CÁC HORMONE STEROID

Nhiều loại ung thư buồng trứng có những đặc điểm mô học của các mô đáp ứng nội tiết điển hình. Điều này dẫn đến gợi ý vai trò của hormone trong nguyên nhân và tiến triển của nhiều loại ung thư. Các thụ thể estrogen và progesterone biểu hiện trong xấp xỉ 50% các trường hợp ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, có dữ liệu mâu thuẫn về mối liên quan của thụ thể estrogen với tiên lượng ung thư. Nhiều dữ liệu đã chứng minh rằng tình trạng thụ thể estrogen không phải là một yếu tố tiên lượng độc lập. Ngược lại, sự biểu hiện của thụ thể progesterone đã cho thấy có liên quan với tiên lượng rõ ràng. Cũng có sự tranh luận về vai trò của estrogen và progesterone trong sinh bệnh học của ung thư buồng trứng. Gần đây, đã có sự quan tâm lớn hơn về sự hoạt động của aromatase ở buồng trứng. Đây là enzyme xúc tác sự chuyển đổi androgen thành estrogen. Sự hoạt động của aromatase đã được chứng minh trong phần lớn các ung thư buồng trứng và đã được chứng minh về các tế bào mô đệm trong khi các khối u buồng trứng lành tính không chứng minh sự hoạt động của aromatase. Aromatase nội u thì thường gặp trong ung thư biểu mô đường thành dịch ổ bụng là đường nhầy.

Một vài cytokine và các yếu tố phát triển đã được nghiên cứu trong sinh bệnh học ung thư buồng trứng. Ví dụ như, nồng độ interleukin-10 (IL-10) và interleukine -6 (IL-6) tăng cao một cách đặc biệt trong dịch ổ bụng do ung thư buồng trứng. Các nghiên cứu ban đầu đã cho thấy rằng một nhánh, IL-6 được sản xuất nội sinh có thể báo về các tế bào khối u khi bị kích thích qua trung gian đi vào hòa nhập bào kích thích nhiên, trong khi một nhánh khác, nồng độ cao của IL-10 có thể đóng một vai trò trong sự đáp ứng miễn dịch và thúc đẩy khối u phát triển.

Các thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR- epidermal growth factor receptors) đã được phát hiện với tần suất cao ở các mô ung thư buồng trứng, và sự biểu hiện quá mức của thụ thể thì có liên quan với tiên lượng xấu. Những tác động của yếu tố phát triển u beta (TGF-β:

tumor growth factor beta), mà có liên quan mật thiết với EGF, thì được điều hòa thông qua thụ thể EGF, và TGF- β đã được thụ ý ức chế sự phát triển của biểu mô màng bụng và màng vài dòng tế bào ung thư buồng trứng. Thêm nữa, yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGF-fibroblast growth factor) đã được thụ ý trong màng nhầy của ổ bụng phân bào ở màng trong bàng quang tế bào ung thư buồng trứng. Các thụ thể với hai yếu tố khác nhau, c-erb-2 và c-fms, đã được nhận ra, và nồng độ tăng lên các gene sinh ung thư của chúng thì có liên quan với tiên lượng xấu trong ung thư buồng trứng.

Tuy nhiên, mức độ HER-2/neu được biểu lộ quá mức trong khoảng 30% các khối u buồng trứng ác tính, nó thụ ý được khuếch đại từ vị trí gen sinh ung thư và vì vậy thụ ý không nên bị bỏ nhỡ là một đích điều trị lâm sàng nhằm ưu tiên và ngăn trong ung thư buồng trứng.

CÁC GEN ỨNG CHỖ

Một chức năng p53, do đột biến đột biến của gen p53 bình thường, thụ ý có liên quan với một kiểu hình ác tính. Gen p53 được đặt trên nhiễm sắc thể 17p và được thụ ý bị đột biến trong 30% đến 50% các trường hợp ung thư buồng trứng, và thụ ý góp phần vào các khối u có độ mô học cao. MDR-1 bị kích thích một cách đặc biệt bởi p53 đột biến và bị kích thích bởi p53 thụ ý hoang dã dẫn đến tăng sự kháng thuốc và là hoàn toàn phụ thuộc vào sự phát triển của các tế bào có biểu lộ đột biến p53.

Yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α : tumor necrosis factor alpha), mà nồng độ cũng tăng lên trong trường hợp, đã được thụ ý điều hòa ngược lên sự biểu lộ của mRNA p53 và gây ra sự chết theo chu kỳ tế bào trong một dòng tế bào ung thư buồng trứng. TNF- α gần đây cũng đã được thụ ý gây ra sự chết theo chu kỳ tế bào theo một con đường riêng biệt. Sự điều hòa ngược bởi TNF- α với gen sinh ung thư p53 bị đột biến có thể gây ra sự tăng sinh các tế bào ung thư buồng trứng, ngược lại sự điều hòa ngược với p53 thụ ý hoang dã sẽ gây ra sự chết theo chu kỳ tế bào.

Dịch từ: The MD Anderson manual of medical oncology, Second edition