

Ung thư đại trực tràng (Colorectal Cancer)

Viết bởi Biên tập viên

Thứ hai, 10 Tháng 3 2014 17:51 - Lần cập nhật cuối Thứ hai, 10 Tháng 3 2014 18:42

Bs Trần Quốc Chí - Khoa Ung bướu

Phân I:

Ung thư đại trực tràng là một nguyên nhân chính gây chết liên quan với ung thư ở Hoa Kỳ và ở nhiều vùng trên thế giới. Hiện nay, nó là nguyên nhân thường gặp đứng hàng thứ hai gây tử vong do ung thư ở Hoa Kỳ, với trên 150.000 trường hợp mắc mới và 55.000 trường hợp chết mỗi năm. Tỷ lệ suất chừa ung thư đại trực tràng đã sụt giảm 2,1% giữa những năm 1992 và 1996, dù liệu hiện nay gợi ý rằng tử vong do ung thư đại trực tràng cũng đang sụt giảm. Những khuyến cáo này có thể quy cho những nỗ lực gia tăng việc sàng lọc, việc can thiệp sớm với cắt polyp phòng ngừa, và cải thiện các phương pháp điều trị bệnh, và đã được khuyến khích bằng những nỗ lực lớn hơn nữa trong việc phát hiện, phòng ngừa, và điều trị.



Hình minh họa

Trong suốt thời gian qua, các nhà nghiên cứu từ các chuyên ngành khác nhau đã có những khám phá quan trọng về các biến chứng di truyền và di truyền học biến đổi sinh trong việc sinh ung thư di truyền, sàng lọc và phòng ngừa, và liệu pháp điều trị kháng ung thư. Theo thời gian, những tiến bộ này đã góp phần trong việc hỗ trợ liên tục và toàn bộ tiến bộ và tiến bộ của ung thư đại trực tràng. Một ví dụ, liệu pháp điều trị nhắm vào ung thư đại trực tràng giai đoạn III và IV, vốn không thay đổi trong nhiều năm, đã tiếp tục phát triển từ năm 2000. Sự tiến bộ của các thuốc và những sự kết hợp thuốc sẽ có cho việc điều trị và phòng ngừa đã tiếp tục phát triển và hiện nay bao gồm các tác nhân điều trị đích.

Chúng tôi nhìn lại sự hiện diện của chúng tôi với ung thư đại trực tràng, mô tả sự hiện diện và những đột biến di truyền và các yếu tố nguy cơ, và phác họa việc sàng lọc, dự phòng, và các chiến lược điều trị mới nhất với sự nhấn mạnh đến các biến thể và phương pháp điều trị cá nhân tại trung tâm ung thư M.D Anderson (MDACC- M.D. Anderson Cancer Center).

+ ĐỐI CHỌI HỌ C VÀ NGUYÊN NHÂN HỌ C CỦA SỰ TỒN TẠI TRỰC TRẠNG

SỰ PHÂN BỐ VÀ ĐẶC LÝ

Ung thư đại trực tràng thường gặp ở các nước công nghiệp Phương Tây (tức là, Hoa Kỳ, Canada, Scandinavia, Bắc và Tây Âu, và New Zealand) hơn là ở Châu Á, nhất là các nước Nam Mỹ, và ở những cộng đồng người da đen của Châu Phi. Kể từ năm 1978 thì tỷ lệ tử vong của ung thư đại tràng đã sụt giảm ở một vài nước Tây Âu và ở Hoa Kỳ, trong khi tiến bộ và tỷ lệ tử vong của ung thư đại trực tràng đã và đang tăng lên ở Nhật Bản và Trung Quốc. Những người di trú từ những vùng có tiến bộ thấp có nguy cơ ung thư đại trực tràng ở “đất nước sở tại” (adopted country) của họ, ám chỉ sự tác động lẫn nhau của các yếu tố môi trường và di truyền trong sự phát sinh của căn bệnh này. Tiến bộ một cách chu đáo theo tuổi của ung thư đại trực tràng ở Hoa Kỳ tăng lên một cách đều đặn, với hơn 90% trường hợp được chẩn đoán ở những bệnh nhân 50 tuổi hoặc hơn. Tỷ lệ nam: nữ cho ung thư đại tràng là 1,34 và cho ung thư biểu mô trực tràng là 1,73.

SƠ SINH UNG THƯ: SƠ NHI TIẾP TỤ TUYẾN ĐỢN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN

Các kết quả từ nhiều nghiên cứu, bao gồm những nghiên cứu của nhóm Vogelstein và Nghiên cứu Polyp Quốc Gia (National Polyp Study) gợi ý rằng sự tiến hóa của ung thư đại trực tràng là kết quả từ sự tích lũy liên tiếp trên nhiều năm của những thay đổi ở gen và phân tử mà cuối cùng dẫn đến sự thay đổi của biểu hiện mô bình thường thành sự tiến hóa trong biểu hiện mô (loại bỏ) và sau đó là biểu hiện mô ác tính. Hình thái học sự tiến hóa tiếp tục của ung thư biểu hiện mô tuyến đã được công nhận cách đây trên 40 năm thì hiện nay được biết đến bao gồm những tiến bộ trong việc hiểu rõ hơn về các u tuyến nguyên phát và khả năng di truyền của chúng. Các con đường di truyền và di truyền học của biểu hiện sinh riêng biệt cuối cùng có thể dẫn đến những biến lý ác tính. Trong khi mô tả cái nhìn tổng quan toàn bộ về quá trình vì của chúng này, sẽ xảy ra đó có ít nhất 3 con đường khác nhau về di truyền sinh ung thư: tính mất ổn định nhiễm sắc thể, tính mất ổn định nhiễm sắc thể vi thể kèm (MSI-microsatellite instability) (ND- thể kèm: mất cấu trúc nucleotide ngắn với mất cấu trúc lặp lại, đặc biệt là mất một phần nhỏ của nucleotide ngắn với mất một phần nhỏ của nucleotide ngắn mà không ảnh hưởng đến cấu trúc của bản biên soạn chuyên từ điển new era), và methyl hóa đảo CpG (ND- đảo CpG: là những vùng thu hẹp gen mà có chứa một tỷ lệ cao các vị trí CpG. Chúng trong CpG ám chỉ liên kết phosphodiester giữa cytosine và guanine- theo wikipedia). Theo con đường mất ổn định nhiễm sắc thể, những đột biến sẽ bao gồm những thay đổi di truyền hoặc mức phosphoryl hóa APC, có vị trí trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 5, và những đột biến ở vị trí gen sinh ung thư K-ras. Những biểu hiện của di truyền sau đó bao gồm những thay đổi trong việc xóa bỏ gen đột biến ung thư đại tràng (DCC- colon cancer mutation) trên 18q, và đột biến của gen ức chế p53 trên nhiễm sắc thể 17p. Những đột biến gen xảy ra trong ung thư đại trực tràng có tính di truyền sinh ra theo con đường mất ổn định nhiễm sắc thể bao gồm những đột biến của gen APC trong đa polyp di truyền u tuyến có tính gia đình. Sự tích lũy của những thay đổi ở gen với cấu trúc và sao chép sự lặp lại của những đột biến thể hiện những nhiễm sắc thể cuối cùng dẫn đến những thay đổi về kiểu hình trong biểu hiện mô đại trực tràng và có liên quan với sự phát sinh của các u tuyến mà đôi khi phát triển thành ung thư biểu hiện mô xâm nhập với kết quả cuối cùng là di căn.

Kể từ khi nhóm Vogelstein lần đầu tiên đưa ra kiểu di truyền đột biến về sinh ung thư đại trực tràng, các nghiên cứu sau đó đã công nhận sự tiến hóa của các con đường khác nhau. Theo con đường mất ổn định vi thể kèm, những thay đổi ở các gen với một trình tự khác nhau của các enzyme sẽ ảnh hưởng đến việc sao chép DNA xảy ra ở hình thái di truyền (hội chứng ung thư đại trực tràng không đa polyp di truyền/ hội chứng Warthin- Lynch), và sự tiến hóa của một trong các gen này (hMLH1) bởi sự methyl hóa ở hình thái ngẫu nhiên. Sự thiếu hụt trong việc sửa chữa không hiệu quả dẫn đến những đột biến ở các gen lặp lại ở các chuỗi nucleotide (vi thể kèm- microsatellites) và ở các nucleotide riêng lẻ (kiểu hình đột biến), những thay đổi về nhiễm sắc thể thì không thể đoán trước. Với con đường methyl hóa đảo CpG sự methyl hóa mức cao di truyền học của DNA xảy ra, dẫn đến việc ức chế sự biểu hiện của các protein điều chỉnh quan trọng kiểm soát hình thái học, sự phát triển, và sự kết dính của tế bào. Sự methyl hóa mức độ thấp của intronic DNA (ND- introns: khoảng không mang mã mã gen của những vùng

mang mã di truyền phân biệt của AND- để nghiên cứu tham khảo theo dõi nghiên cứu anh- viết của ban biên soạn chuyên đề nghiên cứu new era) đi cùng với methyl hóa mức độ cao. Các bất thường nhiễm sắc thể trong ba con đường đã được công nhận này thường rõ rệt trong ung thư đại trực tràng, như sự methyl hóa ở CpG có thể xảy ra phổ biến hơn với các con đường mà tiến độ nghiên cứu mới và con đường mà tiến độ nghiên cứu vi thể kèm.

Những con đường khác nhau đã được đưa ra để giải thích cho sự phát sinh ung thư đại tràng theo tình trạng của bệnh chức năng như viêm loét đại tràng. Theo mô hình này, sự bất thường ban đầu phát sinh trong các tế bào mô đệm của đại tràng, đưa đến một vi môi trường có lợi cho sự rời bỏ của dòng di truyền hòa bình mô. Điều này được gọi là con đường tiến bộ của nghiên cứu xây dựng và tiến bộ. Nói chung, sự công nhận những con đường riêng biệt này và tiến bộ làm thay đổi vị trí của tiến bộ lâm sàng đối với các ung thư đã được thiết lập, những dữ liệu mới và bất ngờ ý nghĩa những khác nhau quan trọng về tiên lượng và đáp ứng với các liệu pháp điều trị có thể tiến bộ giải thích chúng. Thêm nữa, với sự hiểu biết nhiều hơn về những sự khác nhau về cơ chế này, việc tìm kiếm riêng các chiến lược sàng lọc và dự phòng có thể được phát triển.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Các yếu tố nguy cơ chung đối với sự phát sinh ung thư đại trực tràng bao gồm tuổi, bệnh di truyền, các nguy cơ bệnh mãn tính, và các yếu tố môi trường. Các yếu tố này liên quan với nhau theo một sự hiệp đồng phức tạp mà điều này dẫn đến một tiến trình như bậc thang tiến triển mức độ đại tràng bình thường đến các polyp đến u tuyến đến ung thư xâm nhập. Quá trình tiến bộ thường phát sinh những nghiên cứu có các đột biến gen mãn tính hoặc di truyền, mà được thúc đẩy thêm nữa bởi các yếu tố môi trường, chế độ ăn, hoặc một ít các yếu tố không được biết rõ khác.

Tiến bộ cá nhân hoặc gia đình có ung thư đại trực tràng hoặc các polyp, loét ruột, và bệnh ruột viêm (IBD- inflammatory bowel disease) tiến bộ có liên quan với tăng nguy cơ ung thư đại trực tràng (bảng 16-1). Các yếu tố nguy cơ có khả năng khác bao gồm lối sống ít hoạt động và chế độ ăn nhiều mỡ, chế độ ăn ít chất xơ, hoặc sự thiếu hụt các chất vi lượng được biết. Hút thuốc lá có liên quan với sự hình thành u tuyến hoặc ung thư biểu mô đại tràng, với nguy cơ liên quan tiến bộ tăng với sự phổ biến nhiễm toàn bộ và thời gian hút thuốc lá.

Bảng 16-1. Các nguy cơ ung thư đại trực tràng trong đời sống

<u>Đặc tính</u>	<u>Tần suất</u>
Dân số chung	5%
Tiền sử cá nhân ung thư đại trực tràng	15-20%
Bệnh ruột viêm	15-40%
Các polyp dạng tuyến: theo từng cá nhân	có thể thay đổi
Đột biến ung thư đại trực tràng không đa polyp di truyền	70-80%
Đa polyp dạng u tuyến gia đình	> 95%

Bảng 16-2- Những đề nghị hiện nay đối với sàng lọc ung thư đại trực tràng

Nhóm bệnh nhân	Các test sàng lọc
Dân số chung	FOBT hàng năm và nội soi đại tràng sigma mỗi 3-5 năm hoặc nội soi đại tràng mỗi 10 năm, bắt đầu ở tuổi 50
Bệnh nhân có bất kỳ bà con xa nào có ung thư đại tràng hoặc các polyp	FOBT hàng năm và nội soi đại tràng sigma mỗi 3-5 năm hoặc nội soi đại tràng mỗi 10 năm. Bắt đầu ở tuổi 40.
Những bệnh nhân có nguy cơ trung bình	Cắt bỏ polyp; nội soi đại tràng lại sau 3 năm; nếu bình thường nói rộng khoảng thời gian nội soi đến 5 năm
Bệnh nhân có hai người bà con ở thế hệ thứ nhất bị ung thư đại trực tràng	Nội soi đại tràng mỗi 3-5 năm bắt đầu sàng lọc ở tuổi 40 hoặc trẻ hơn 10 năm so với người bà con trẻ nhất bị mắc bệnh
Hoặc Bệnh nhân có một người bà con ở thế hệ thứ nhất có ung thư đại trực tràng được chẩn đoán ở độ tuổi 50 hoặc trẻ hơn Bệnh nhân có nguy cơ HNPCC	Nội soi đại tràng mỗi 2 năm, sau đó hàng năm sau 40 tuổi. Bắt đầu sàng lọc ở tuổi 25 hoặc trẻ hơn 10 năm so với người bà con trẻ nhất bị mắc bệnh. Cần nhắc tham khảo ý kiến chuyên gia và xét nghiệm di truyền

Bệnh nhân có nguy cơ FAP	Nội soi đại tràng sigma mỗi 1-2 năm. Bắt đầu sàng lọc ở tuổi 12. Tham khảo ý kiến chuyên gia và xét nghiệm di truyền
Bệnh nhân có tiền sử cá nhân CRC	Khảo sát toàn bộ đại tràng (TCE: ACBE hoặc nội soi đại tràng) trong vòng 1 năm sau khi cắt bỏ. Lặp lại 3 năm nếu bình thường. Lặp lại 5 năm nếu bình thường
Bệnh nhân có tiền sử cá nhân bị u tuyến	Cắt bỏ polyp. Kiểm tra lại sau 3 năm. Kiểm tra lại sau 5 năm nếu bình thường

- ACBE: air contrast barium enema: thực bari cản quang
- CRC: colorectal cancer: ung thư đại trực tràng
- HNPCC: hereditary nonpolyposis colon cancer: ung thư đại tràng không đa polyp di truyền
- FAP: familial adenomatous polyposis: đa polyp dạng u tuyến có tính gia đình
- FOBT: fecal occult blood test: xét nghiệm tìm máu ẩn trong phân