

Từ chuyển sản đến dị sản cổ tử cung

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Tô Mai Xuân Hồng, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các vị trí của ranh giới lát trụ theo giai đoạn tuổi của người phụ nữ
2. Trình bày được quá trình hình thành vùng chuyển sản lát bình thường
3. Trình bày được các yếu tố tác động ảnh hưởng đến sự hình thành dị sản cổ tử cung
4. Trình bày được sơ đồ mô tả tổn thương cổ tử cung dưới tác dụng của HPV
5. Giải thích được một số thay đổi cổ tử cung trên phết tế bào và soi

TIỀN TRÌNH HÌNH THÀNH VÙNG CHUYỂN SẢN BÌNH THƯỜNG CỔ TỬ CUNG

Tại cổ tử cung, vùng tiếp giáp giữa 2 dạng biểu mô lát và biểu mô trụ được gọi vùng nối lát trụ (SCJ).

SCJ là xuất phát điểm của hầu hết các tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Mô học cổ tử cung gồm một mạng lưới các tế bào.

Tế bào biểu mô cổ tử cung gồm 2 dạng:

1. Biểu mô trụ (tuyến). Biểu mô trụ cấu tạo gồm những tế bào trụ đơn bài tiết chất nhầy và nằm sâu trong các nếp hoặc các hốc
2. Biểu mô lát tầng không sừng hóa

Vùng gặp nhau giữa 2 dạng biểu mô được gọi vùng nối lát trụ (squamocolumnar junction) (SCJ).

SCJ là vùng có ý nghĩa rất quan trọng trong thực hành, vì là xuất phát điểm của của hầu hết các tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (cervical intraepithelial neoplasia) (CIN).

Ở thời kỳ niên thiếu của người phụ nữ, chỉ có SCJ nguyên thủy. SCJ nguyên thủy nằm ngay trên cổ ngoài cổ tử cung.

Sự phát triển của tử cung vào tuổi dậy thì làm vùng SCJ nguyên thủy bị chuyển dịch ra phía ngoài, nằm xa lỗ cổ tử cung ngoài.

Hiện tượng này gọi là lộ tuyến cổ tử cung.

Lúc này, SCJ nguyên thủy cùng với một phần biểu mô trụ tuyến bị bộc lộ ra phía ngoài và nằm trong môi trường pH acid của âm đạo.

Tác động của yếu tố nội tiết và môi trường kích hoạt quá trình chuyển sản cổ tử cung.

Chuyển sản (metaplasia) được định nghĩa là một sự chuyển đổi từ một dạng tế bào đã trưởng thành thành các dạng tế bào trưởng thành khác nhau. Quá trình này thường liên quan đến việc chuyển đổi từ một tế bào hình trụ để thành một tế bào lát tầng, đôi khi chuyển đổi thành một loại tế bào tuyến khác cũng xảy ra. Chuyển sản xảy ra tại một số nội tạng con người, chẳng hạn như các phế quản, dạ dày, bàng quang và tuyến nước bọt.

Tại cổ tử cung, chuyển sản lát thay thế biểu mô tuyến của lộ tuyến cổ tử cung bằng biểu mô lát tầng không sừng hóa.

Các yếu tố kích hoạt tiến trình chuyển sản thành biểu mô lát ở cổ tử cung vẫn chưa hoàn toàn được hiểu một cách thấu đáo.

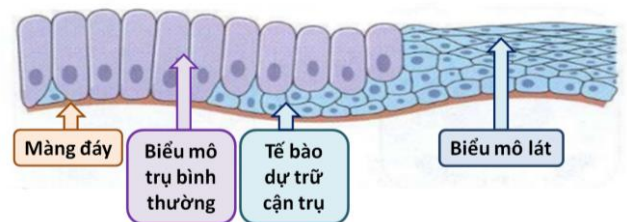
Người ta chấp nhận một cách rộng rãi rằng dưới ảnh hưởng của các yếu tố hormone và acid của môi trường âm đạo, các tế bào cận trụ sẽ chuyển sản (metaplasia) để lấp lại vùng lộ tuyến bằng một biểu mô lát mới.

Các yếu tố khác như điều kiện môi trường, kích thích cơ học, viêm, thay đổi pH... có thể cũng tham gia tiến trình này.

Chuyển sản bắt đầu từ các tế bào dự trữ cận trụ.

Cơ chế của tiến trình chuyển sản vẫn chưa được biết rõ. Có nhiều cơ chế giải thích sự phát triển thành vùng chuyển tiếp (transformation zone). Hai cơ chế được chấp nhận là

1. Sự biểu mô hóa của các tế bào lát mới có nguồn gốc từ biểu mô lát được hình thành trước đó.
2. Phát triển chuyển sản lát từ các tế bào dự trữ cận trụ (subcolumnar). Nguồn gốc của các tế bào dự trữ vẫn còn mơ hồ. Nguồn gốc của tế bào dự trữ có thể là các tế bào gốc hay nguyên bào sợi từ mô đệm.



Hình 1: Vị trí tìm thấy các tế bào dự trữ cận trụ là ở ranh giới lát-trụ
Nguồn: slideshare.net

Biểu mô lát non do tế bào cận trụ phát triển, xuất phát từ SCJ hướng về lỗ ngoài cổ tử cung.

Sự phát triển của các tế bào dự trữ dẫn đến việc thành tạo một biểu mô lát non.

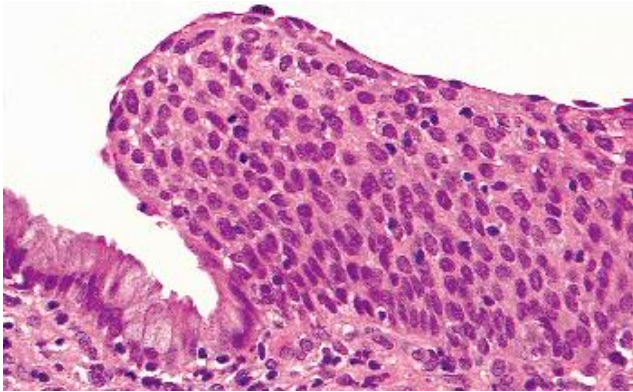
Biểu mô lát non này có xuất phát điểm là vùng SCJ nguyên thủy, và tiến về phía lỗ ngoài cổ tử cung.

Trên vi thể, nó được cấu tạo bởi nhiều tầng tế bào tăng sinh, bào tương rộng hơn, nhân trở nên nhỏ hơn, nhiễm sắc chất đồng nhất.

Sau khi chuyển sản xảy ra, hình thành một SCJ mới. Khu vực giữa SCJ gốc và SCJ mới là vùng chuyển tiếp.

Dần dần, các mô chuyển sản lát sẽ thay thế chỗ của biểu mô tuyến lộ tuyến.

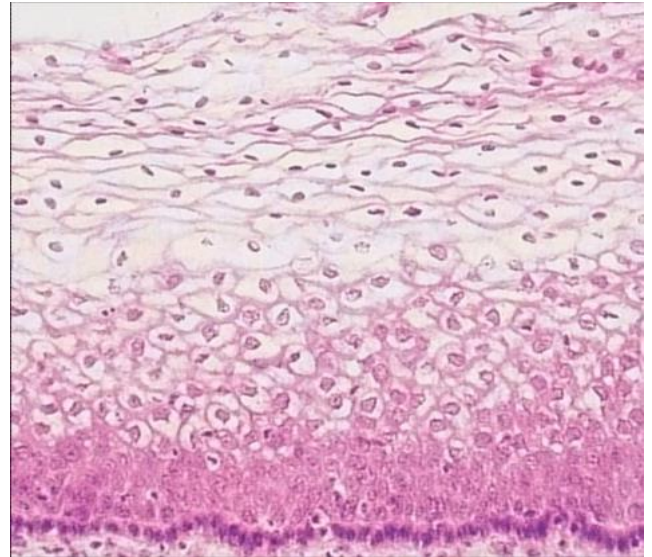
Trong quá trình chuyển sản, các tế bào lát sẽ phát triển rất khác nhau, xen vào các cấu trúc tuyến. Hình thành các đảo tuyến, nang Naboth và các cửa tuyến.



Hình 2a: Biểu mô lát non trên vi thể

Trên vi thể, biểu mô lát non được cấu tạo bởi nhiều tầng tế bào chưa trưởng thành, tương tự với các tế bào của lớp đáy của biểu mô lát. Tuy nhiên, bào tương rộng hơn, nhân nhỏ hơn (so với các tế bào dự trữ cận trụ), nhiễm sắc chất cũng đồng nhất hơn. Hình ảnh này có thể gây nhầm lẫn với tân sinh trong biểu mô mức độ cao.

Nguồn: flylib.com



Hình 3a: Biểu mô lát chuyển sản trưởng thành

Hầu như không thể phân biệt với biểu mô lát nguyên thủy

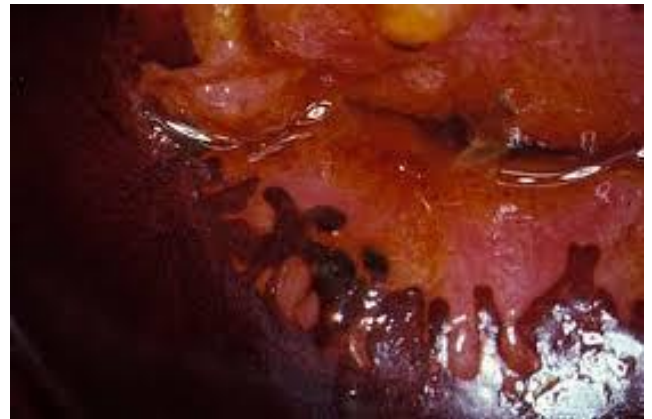
Nguồn: win.eurocytology.eu



Hình 2b: Biểu mô lát non trên soi cổ tử cung

Biểu mô lát non xuất phát từ SCJ nguyên thủy và "lát hóa" dần dần vùng lộ tuyến.

Nguồn: mortakis.hpvinfocenter.gr



Hình 3b: Tiến trình chuyển sản đang tiến triển

Trên hình, các lưới biểu mô lát chuyển sản trưởng thành đã bắt được màu lugol. Hình ảnh này thấy được trên vùng chuyển tiếp. Sự tiến triển của tiến trình chuyển sản không đồng đều.

Nguồn: keyword-suggestions.com

QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH DỊ SẢN CỔ TỬ CUNG

Dị sản là kết quả của tác động bên ngoài vào các tế bào non nớt của quá trình chuyển sản sinh lý.

Quá trình chuyển sản diễn ra trong điều kiện bình thường sẽ giúp phục hồi các vùng tổn thương trên cổ tử cung.

Nếu có sự tác động của các tác nhân trong môi trường bên ngoài xảy ra trong quá trình chuyển sản, chẳng hạn hóa chất, tia xạ, virus (đặc biệt là HPV) sẽ gây ra dị sản (dysplasia) tức tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN).

HPV ức chế các hoạt động apoptosis của tế bào chuyển sản và can thiệp trên điều hòa tăng trưởng của các tế bào này. Như vậy, HPV là điều cần để gây dị sản và ung thư.

HPV xâm nhập thành công vào tế bào chủ sẽ giải mã các đoạn gene E6 và E7. E6 của HPV sẽ bất hoạt p53, còn E7 của HPV sẽ bất hoạt pRb.

- p53 là một protein có tính năng ngăn chặn ung thư của tế bào. p53 hoạt động bằng cơ chế ức chế hiện

Sau khi chuyển sản xảy ra, hình thành một ranh giới lát trụ mới, được gọi là SCJ mới.

Khu vực giữa SCJ gốc hoặc bản địa và SCJ mới là vùng chuyển tiếp.

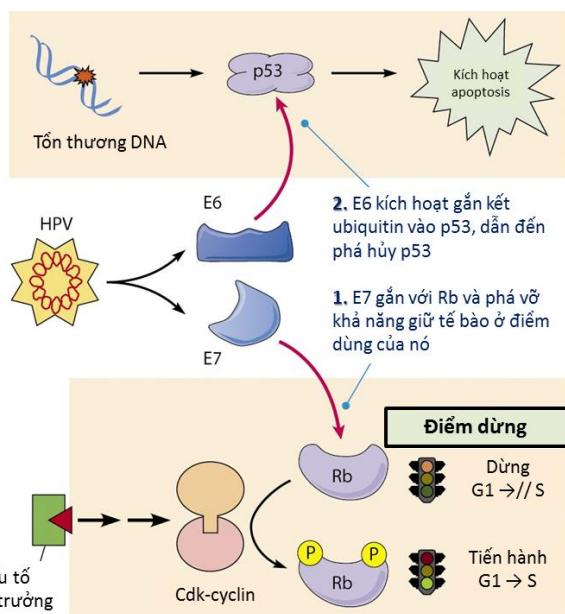
Các tế bào chuyển sản là các tế bào non, rất nhạy với mọi tác động từ môi trường. HPV có thể tấn công các tế bào này và gây ra dị sản cổ tử cung.

Sau khi chuyển sản xảy ra, hình thành một SCJ mới. Khu vực giữa SCJ gốc và SCJ mới là vùng chuyển tiếp. Vào cuối tiến trình chuyển sản, các biểu mô lát non sẽ hoàn toàn chuyển đổi thành biểu mô lát trưởng thành, và lấp kín vùng lộ tuyến. Biểu mô lát trưởng thành có cấu tạo giống hệt biểu mô lát nguyên thủy.

tương kích hoạt DNA, giữ cho tế bào ở G1-G2, và đảm nhận nhiệm vụ điều hòa cái chết chương trình của tế bào (apoptosis). E6 của HPV sẽ kết hợp với p53 và gây ra thoái giáng của p53. Tế bào mất khả năng ức chế phát triển, không còn tuân theo cái chết chương trình và trở thành tế bào bất tử.

- Protein Rb là một protein ức chế sinh ung. Ở tế bào lành mạnh, pRb gắn với yếu tố giải mã E2F1 và ngăn không cho yếu tố này tương tác với hệ thống sao mã tế bào. Khi vắng mặt pRb, E2F1 kích hoạt E2F1 gene và chuyển đổi tế bào từ G1 thành S. E7 của HPV sẽ gắn với pRb và làm bất hoạt pRb, giải phóng E2F1 và biến tế bào thành tế bào bị kích hoạt.

Các tế bào thoát khỏi apoptosis (do E6) và bị kích hoạt tăng trưởng không kiểm soát (do E7) sẽ trở thành tế bào dị sản ở các mức độ khác nhau, tùy theo mức độ bị chi phối.



Hình 4: E6 và E7 trong cơ chế sinh ung của HPV type 16
Các tế bào thoát khỏi apoptosis (do E6 bất hoạt p53) và bị kích hoạt tăng trưởng không kiểm soát (do E7 gắn với pRb giải phóng E2F) sẽ trở thành tế bào dị sản ở các mức độ khác nhau, tùy theo mức độ bị chi phối.
Nguồn: Pearson education

Tuy là điều kiện cần, nhưng nếu chỉ có nhiễm HPV thì chưa phải là điều kiện đủ để gây dị sản và ung thư.

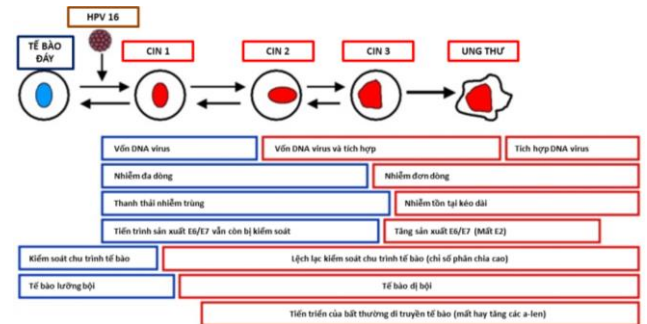
Nhiều yếu tố khác có thể làm thay đổi tiến trình tấn công, xâm nhập, và tác động trên tế bào của HPV.

Các đáp ứng miễn dịch, đặc biệt là miễn dịch thích nghi qua tế bào (CMI) có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh tải lượng HPV và có thể làm đảo ngược quá trình.

Sự đảo ngược tiến trình dị sản có thể xảy ra trong 80% các trường hợp. Tuy nhiên, trong một số trường hợp khác, khoảng 10%, diễn tiến của tế bào dị sản là đi đến ung thư. Tần suất nhiễm HPV cao và tiến triển thành tân sinh trong

biểu mô cổ tử cung thường gặp ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch như nhiễm HIV cũng như những người nhận cơ quan ghép hoặc bệnh thận mạn tính hay tiền sử Hodgkin, điều trị ức chế miễn dịch vì lý do khác.

Nhiễm HPV tồn tại làm tăng nguy cơ dị sản cổ tử cung tiến triển. Nhiễm HPV type 16 có thể tồn tại lâu hơn các nhiễm các type HPV sinh ung thư khác.



Hình 5: Sự khác biệt về sinh học tế bào giữa CIN 1, CIN 2 và CIN 3, cũng như chiều hướng tiến triển của chúng.

Sơ đồ về tiềm năng sinh học của các tế bào này căn cứ vào khả năng kết hợp của DNA virus vào tế bào chủ, khả năng tẩy sạch virus, khả năng điều hòa chu trình tế bào... cho thấy vì sao CIN 1 được xem như biểu hiện cấp tính của nhiễm HPV thoáng qua. Ngược lại, CIN 3 thường được coi là một tiền ung thư thực sự.

Nguồn: intechopen.com

Các yếu tố nguy cơ, đã được xác định, tác động lên sự hình thành dị sản cổ tử cung gồm

- Có nhiều hơn một bạn tình hoặc có quan hệ với người đàn ông mà người này có nhiều hơn một bạn tình
- Lần quan hệ tình dục đầu tiên dưới 18 tuổi
- Bạn tình nam có bạn tình bị ung thư cổ tử cung
- Hút thuốc lá
- Nhiễm Human Immunodeficiency Virus (HIV)
- Ghép cơ quan (đặc biệt là ghép thận)
- Nhiễm tác nhân lây truyền qua tình dục (STD)
- Tiếp xúc với diethylstilbestrol (DES)
- Tiền sử ung thư cổ tử cung hoặc CIN mức độ cao
- PAP test không thường xuyên hoặc không làm PAP

Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ khác được ghi nhận. Nguy cơ ung thư cổ tử cung ở phụ nữ hút thuốc lá cao gấp 3.5 lần người không hút thuốc lá. Chất sinh ung thư từ thuốc lá được tìm thấy ở nồng độ cao trong chất nhầy cổ tử cung ở phụ nữ hút thuốc lá và được xem như là yếu tố kết hợp.

Quan hệ tình dục lần đầu tiên ở tuổi trẻ làm tăng nguy cơ tân sinh trong biểu mô vì tỷ lệ chuyển sản xảy ra mạnh trên SCJ trong độ tuổi vị thành niên và tỷ lệ cao các tế bào chuyển sản non, chưa trưởng thành trong vùng này.

Một vài cá thể có chứa gene nhạy cảm với ung thư nhưng nguy cơ tương đối (RR) của yếu tố này thường nhỏ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

- Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

- IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. , No. 90. 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.