

NGUYÊN NHÂN UNG THƯ

PGS TS Cung Thị Tuyết Anh

ThS. Quan Anh Tiến

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học bài này, sinh viên có khả năng:

1. Nêu được các tác nhân sinh ung chính: bên ngoài môi trường và bên trong cơ thể.
2. Trình bày được cơ chế sinh ung của một số tác nhân thường gặp: hóa học, vật lý, sinh học và cơ địa di truyền.
3. Đề xuất các biện pháp phòng ngừa một số loại ung thư thường gặp.

Ung thư - loại bệnh lý nguy hiểm, ngày càng trở thành nỗi ám ảnh của nhiều người. Tại Việt Nam, loại bệnh này có xu hướng tăng cao qua từng năm.

Ung thư khởi nguồn từ các tác nhân bên trong cơ thể (cơ địa di truyền, rối loạn nội tiết) chỉ chiếm 10%. Trong khi đó các tác nhân bên ngoài do môi trường và lối sống chiếm 70 – 80%, liên quan đến các yếu tố hóa học, vật lý và sinh học.

Từ năm 1971, Tổ chức Nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) của WHO đã xuất bản các tài liệu ước lượng nguy cơ gây ung thư cho người của các tác nhân khác nhau. Các tác nhân này được chia làm 5 nhóm dựa trên các bằng chứng khoa học:

- Nhóm 1: Có bằng chứng xác thực, liên quan rõ ràng đến ung thư
- Nhóm 2A: Hầu như chắc chắn (probably) gây ung thư
- Nhóm 2B: Có thể gây ung thư (possibly)
- Nhóm 3: Không phân loại là yếu tố gây ung thư
- Nhóm 4: Không thể gây ung thư

1. CÁC GIAI ĐOẠN SINH UNG TRONG CƠ THỂ NGƯỜI

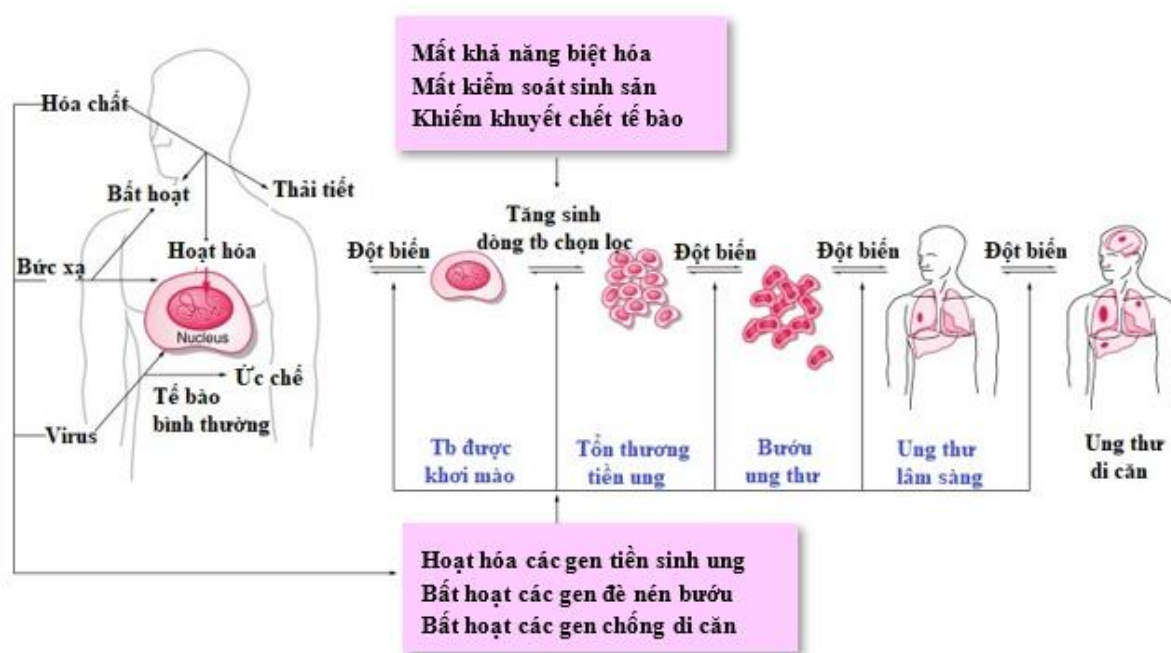
Dưới tác động của các tác nhân sinh ung, quá trình hình thành ung thư ở người trải qua 4 giai đoạn.

Tế bào được khơi mào: Các tác nhân sinh ung gây ra các sai sót trong gen, tạo điều kiện hình thành đột biến trong suốt quá trình tổng hợp ADN. Trong mô hình sinh ung do hóa chất, sự hình thành các ADN adduct có thể cần thiết cho quá trình khơi mào. Các ADN adduct gây ra hoạt hóa các tiền gen sinh ung hoặc bất hoạt gen ức chế khối u.

Tổn thương tiền ung: đây là quá trình chọn lọc các dòng (clone) tế bào khởi đầu. Tốc độ tích lũy các đột biến tỉ lệ thuận với tốc độ phân bào nên tạo ra một quần thể tế bào lớn hơn có nguy cơ tích lũy thêm các đột biến.

Tạo thành ung thư: Đây là quá trình chuyển đổi từ các tế bào tiền ung thành các tế bào biểu hiện các đặc tính của ung thư. Quá trình này cần thiết phải tích lũy nhiều thêm các đột biến, đặc biệt là các đột biến mang tiềm năng xâm lấn và di căn.

Ung thư lâm sàng: Các tế bào ung thư tăng sinh và phát triển tạo thành khối bướu có thể phát hiện được. Đặc tính quan trọng của ung thư là mất ổn định hệ gen và tăng sinh không kiểm soát. Trong quá trình này, những biến đổi trong gen và ngoài gen vẫn xảy ra, tiếp tục quay trở lại hoạt hóa tiền gen sinh ung và ức chế gen đè nén bướu.



Hình1. Tiến trình sinh ung thư đa giai đoạn ở người

2. TÁC NHÂN HÓA HỌC

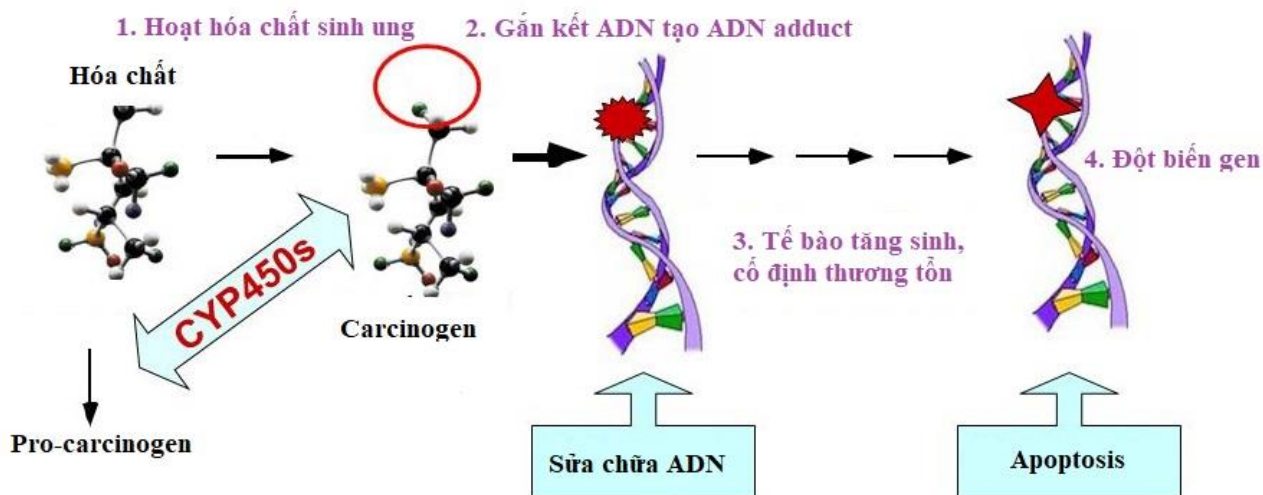
Tùy theo cơ chế tác động, các loại hóa chất được chia làm hai nhóm: hóa chất gây độc gen (genotoxic) và hóa chất không gây độc gen (non-genotoxic).

2.1 Hóa chất gây độc gen (genotoxic)

Các hóa chất điển hình tác động theo cơ chế này bao gồm hydrocarbon vòng thơm (PAH), các chất alkyl, amin thơm, amide.

Một vài hợp chất hoạt động như tác nhân gây độc tế bào trực tiếp, gây ra ung thư ngay tại vị trí phơi nhiễm, ví dụ khói thuốc lá và ung thư phổi. Phần lớn các trường hợp còn lại, cần có các phản ứng của cơ thể giúp hóa chất ở dạng chất tiền sinh ung (pro-carcinogen) chuyển thành chất sinh ung (carcinogen).

Các chất sinh ung tương tác trực tiếp với ADN thông qua việc hình thành liên kết cộng hóa trị để tạo nên phức hợp ADN – chất sinh ung (DNA-carcinogen), được gọi là ADN adduct. Phức hợp này gây tổn thương gen theo nhiều cơ chế: tạo liên kết chéo giữa hai chuỗi đơn, tạo liên kết hóa học giữa hai base lân cận, mất cặp nucleotid... Nếu không được sửa chữa, các thay đổi này sẽ trở thành đột biến và truyền cho các thế hệ tế bào qua phân bào.



Hình 2. Cơ chế sinh ung của hóa chất gây độc gen

Trong nhiều trường hợp, quá trình chuyển hóa diễn ra ngay trong chính cơ quan mà nó gây hại. Ví dụ: độc tố aflatoxin sẽ được cytochrome P450 chuyển hóa thành epoxide. Epoxide gắn với ADN tạo thành ADN adduct trong tế bào gan. Thậm chí có enzyme renal cysteine conjugate β -lyase chuyển hóa chất trichloroethylene gây ung thư thận.

2.2 Hóa chất không gây độc gen (non-genotoxic)

Ngược lại, hóa chất sinh ung không gây độc gen không gây hại trực tiếp lên ADN, tuy nhiên chúng vẫn có khả năng sinh ra ung thư. Các tác nhân này tác động lên các yếu tố liên quan đến biểu hiện gen, phá vỡ cân bằng nội môi bình thường, tương tác với các thụ thể và gia tăng mức độ phân bào hoặc cản trở việc chết tế bào theo lập trình.

Các chất gây phân bào kích thích tế bào tăng sinh làm tế bào không đủ thời gian để sửa chữa đột biến trên ADN. Mặt khác, đột biến có thể xảy ra sau sự phân chia tế bào, tạo thuận lợi cho những tế bào tiền ung tăng sinh. Hiện nay, các cơ chế này vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ.

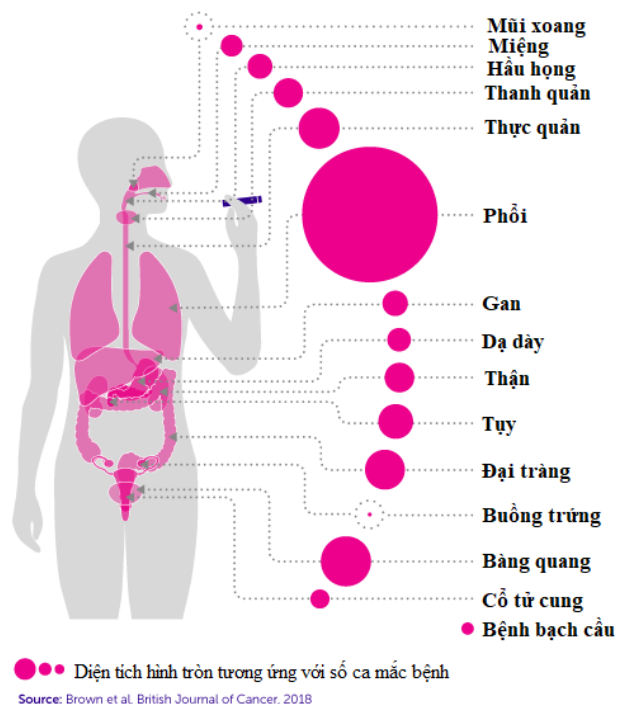
Như vậy, các tác nhân này chủ yếu tác động lên quá trình tăng trưởng và thoái biến của tế bào.

2.3 Tác nhân sinh ung hóa học gặp ở đâu?

Thuốc lá

Hút thuốc lá là tác nhân sinh ung phổ biến nhất. Khói thuốc lá có hơn 4000 hóa chất độc hại, trong đó có 72 chất có khả năng sinh ung. Nguy cơ ung thư thay đổi theo lượng thuốc tiêu thụ và thời gian hút. Các độc chất của thuốc lá ngấm vào máu và tác động lên toàn bộ cơ thể. Đây là lí do tại sao khói thuốc lá có thể gây ra hơn 15 loại ung thư khác nhau. Không chỉ ung thư phổi, thuốc lá còn có liên quan trực tiếp đến 70% các trường hợp ung thư tai mũi họng, 40% ung thư bàng quang và 30% ung thư tụy. Nếu bỏ thuốc lá thì nguy cơ ung thư phổi sẽ giảm dần theo thời gian. Sau 5 năm ngưng hút, nguy cơ này giảm 50%.

Bảng 1. Một số hợp chất sinh ung trong khói thuốc lá (phân loại theo IARC)			
Nhóm 1		Nhóm 2A	Chì
Arsenic	Benzene	Nhóm 2B	
Cadmium	Benzo[a]pyrene		
Chromium	Formaldehyde		
NNK	Nicken		
N'-Nitrosonornicotine			
		Acetaldehyde	
		Isoprene	
		Acrylonitrile	
		Styrene	

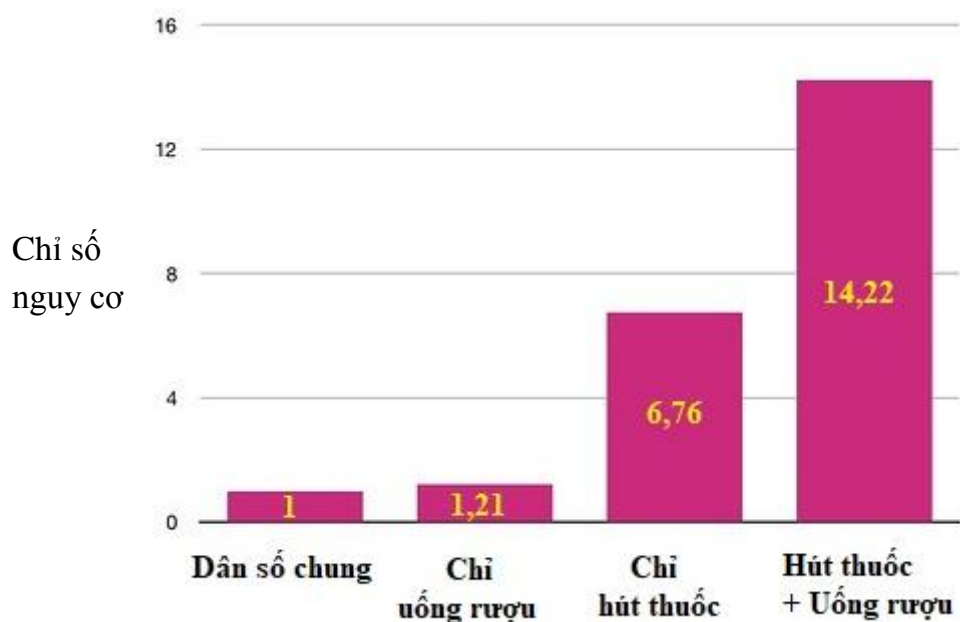


Hình3. Các bệnh ung thư gây ra do thuốc lá (thống kê của UK)

Các độc chất trong khói thuốc lá sẽ gắn với ADN dẫn đến ghép cặp nucleotid sai trong quá trình sao mã, gây ra đột biến G-A và G-T. Đột biến ở gen sinh ung KRAS và gen ức chế bướu p53 có liên quan chặt chẽ đến các loại ung thư do thuốc lá.

Rượu

Uống rượu làm tăng nguy cơ nhiều loại ung thư, bao gồm ung thư gan, thực quản, hầu họng, thanh quản, vú và đại trực tràng. Nguy cơ này tăng lên theo lượng rượu sử dụng. Ở các nước phát triển, 75% trường hợp ung thư vùng hầu họng, thực quản có liên quan đến tác động cộng gộp của rượu và thuốc lá.



Hình 4. Tác động cộng gộp của rượu và thuốc lá lên nguy cơ ung thư thanh quản

Rượu làm tổn thương trực tiếp tế bào đường tiêu hóa trên, methyl hóa ADN. Acetaldehyde - sản phẩm chuyển hóa chính của rượu, gắn kết với ADN tạo thành ADN adduct.

Ô nhiễm không khí

Ô nhiễm không khí trở thành thực trạng đáng báo động ở nhiều quốc gia, dẫn đến hệ lụy gia tăng số bệnh mãn tính và ung thư.

Bụi siêu mịn được xem là tác nhân nguy hiểm hiện nay, bên cạnh các chất “kích thích” như nitrogen dioxide (NO₂), sulphur dioxide (SO₂), carbon monoxide (CO), khí ozone (O₃) và các hydrocarbon vòng thơm. Bụi siêu mịn PM 2,5 có kích thước dưới 2,5 micromet, chỉ bằng 1/20 chiều rộng của sợi tóc. Bụi loại này có khả năng xâm nhập sâu vào phổi và xuyên qua được những loại khẩu trang thông thường.

Theo thống kê năm 2017, tại Hà Nội, lượng bụi PM 2,5 trung bình lên đến 42,6 µg/m³, ở TP.HCM là 29,6 µg/m³. Con số này vượt ngưỡng khuyến cáo của WHO (10 µg/m³).

Bụi siêu mịn có nguồn gốc từ đốt than củi, rác thải, khói công nghiệp, bụi đường phố, hút thuốc. Những chất ô nhiễm khi xâm nhập vào phổi có thể dẫn đến gãy chuỗi đơn DNA, gây đột biến gen p53 hoặc methyl hóa một số gen.

Chất độc da cam/dioxin

Chất độc da cam / dioxin là loại thuốc diệt cỏ do quân đội Hoa Kỳ rải xuống trong chiến tranh Việt Nam (1959-1975). Chịu đựng nặng nhất là khu vực miền Trung và Đông Nam Bộ.

Đã có bằng chứng xác đáng khẳng định dioxin là nguyên nhân gây ra sarcôm mô mềm, ung thư hệ bạch huyết (lymphôm Hodgkin và không Hodgkin), ung thư máu (bạch cầu mạn dòng lymphô). Dioxin còn liên quan đến nhiều loại ung thư khác, bao gồm ung thư đường hô hấp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang và bệnh đa u tủy.

Thực phẩm

Chế độ ăn uống không hợp lý cũng là điều kiện cho mắc bệnh ung thư. Ăn thức ăn nhiều mỡ động vật, nhiều thịt đỏ, nhưng lại thiếu chất xơ của rau quả dẫn đến hệ lụy thừa cân, béo phì. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra mối liên quan giữa chế độ ăn này với **bệnh ung thư đại trực tràng**. Thịt đỏ được xếp vào tác nhân sinh ung nhóm 2.

Nitrosamin và các hợp chất N-nitroso có trong thực phẩm chế biến dạng muối mặn, muối chua, mắm, thịt chế biến sẵn (jambon, thịt xông khói, xúc xích, Lạp xưởng) có khả năng **gây ung thư ống tiêu hóa trên động vật thực nghiệm**. Nitrosamin có thể hình thành từ muối nitrit, nitrat (hay gọi là muối diêm hoặc diêm tiêu) bị lạm dụng trong quá trình bảo quản và tạo màu đẹp cho thực phẩm. Thịt chế biến sẵn được xếp vào tác nhân sinh ung nhóm **1**. (Lưu ý, nhóm 1 là nhóm có **bằng chứng xác thực gây ung thư**, không phải là mức độ nguy cơ ung thư).

Sau khi xem xét các nghiên cứu, IARC cho thấy sự tương quan giữa mức độ tiêu thụ thịt và nguy cơ ung thư đại tràng: Ăn 100 gam thịt đỏ mỗi ngày sẽ tăng 17% nguy cơ ung thư, ăn 50 gam thịt chế biến mỗi ngày làm tăng 18% nguy cơ.

Chất phụ gia trong thực phẩm, phẩm màu công nghiệp được sử dụng tràn lan không kiểm soát cũng làm gia tăng nguy cơ ung thư. Điển hình, năm 2016, đã có hàng loạt hộ kinh doanh bị phát hiện sử dụng trái phép chất vàng ô (Auramin O) dùng để nhuộm màu vàng đẹp cho da gà và măng tươi. Đây là hợp chất được IARC xếp vào tác nhân sinh ung nhóm I.

Độc tố Aflatoxin của nấm *Aspergillus flavus* gặp trong **ngũ cốc bị hư, mốc** gây ung thư **gan**. Aflatoxin rất bền và không bị phá hủy ở nhiệt độ cao. Cho dù có rửa sạch phần nấm mốc và trải qua quá trình chế biến thì cũng không thể nào loại bỏ được độc tố.

Benzo[a] pyrene – thuộc nhóm hydrocarbon đa vòng thơm (PAH), là sản phẩm của quá trình đốt cháy không hoàn toàn các chất hữu cơ ở nhiệt độ 300 - 600°C. Việc nấu nướng ở nhiệt độ cao như quay, nướng có khả năng sinh ra những chất PAH, sánh ngang với chất gây ung thư có trong khói thuốc lá. Khi sử dụng những loại thức ăn này, PAH được oxy hóa bởi hệ thống enzyme cytochrome P-450 trong gan thành những hợp chất epoxide gắn chặt với ADN tạo thành ADN adduct.

Thường xuyên ăn uống các loại thực phẩm quá nóng (trên 65°C) có **nguy cơ gây ung thư thực quản** do sự kích thích bởi nhiệt được lặp đi lặp lại làm niêm mạc bị tổn thương.

Thói quen nhai trầu, chung với cau, vôi, thuốc Lào có thể là thủ phạm gây ung thư khoang miệng. Hạt cau chứa các alkaloids, quan trọng nhất là arecoline, gây tăng tổng hợp collagen, các sợi này tạo liên kết chéo với nhau. Ngoài ra tannin và catechins của hạt cau làm giảm hoạt động của đại thực bào. Chính hai hiện tượng này làm tích lũy collagen bất thường gây xơ hóa niêm mạc miệng. Nhai thuốc lại có chất sinh ung nitrosamin. Vôi gây kích thích niêm mạc miệng. Vôi kết hợp với hạt cau tạo ra các phản ứng oxy hóa, gây tổn thương ADN của tế bào niêm mạc.

Hóa chất sinh ung liên quan đến nghề nghiệp

Quá trình công nghiệp hóa mạnh mẽ với hàng loạt hóa chất được sử dụng có liên quan 2 – 8% các trường hợp ung thư. Các hóa chất thường gây bệnh ở vị trí tiếp xúc trực tiếp hoặc cơ quan bài tiết các sản phẩm chuyển hóa còn độc tính, chẳng hạn đường tiết niệu.

Hít phải bụi kim loại chứa nickel, crom trong công nghiệp xi mạ suốt thời gian dài có nguy cơ bị ung thư phổi.

Tiếp xúc lâu dài với cadmium, vinyl clorua, trichloren, arsen trong ngành sản xuất nhựa có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư gan.

Công nhân cao su, thuộc da, thợ làm tóc, thợ kim khí, thợ in, thợ dệt, tiếp xúc với phẩm màu aniline có nguy cơ bị ung thư bàng quang.

Khoảng gần 50% các trường hợp tử vong do ung thư nghề nghiệp liên quan đến amiăng (asbestos). Bụi amiăng xâm nhập chủ yếu qua đường hô hấp, làm tăng nguy cơ ung thư màng phổi, màng bụng. Việt Nam nằm trong 6 quốc gia vẫn còn sử dụng lượng lớn amiăng trong sản xuất, nhiều nhất là tấm lợp, ngoài ra còn có sản phẩm cách nhiệt, cách điện, chống cháy....

Bảng 2. Các tác nhân sinh ung liên quan đến nghề nghiệp

Tác nhân	Ngành công nghiệp	Ung thư
p-Aminodiphenyl	Công nghiệp hóa chất	Bàng quang
Asbestos	Công nghiệp xây dựng, các sản phẩm ma sát	Màng phổi, phúc mạc, phế quản
Arsenic	Khai thác đồng	Da, phế quản, gan
Alkyl	Công nghiệp hóa chất	Phế quản
Benzen	Cao su, hóa dầu	Tủy xương
Benzidine, β -naphthylamine	Dệt vải, nhuộm	Bàng quang
Nickel	Chiết xuất nickel	Xoang mũi, phế quản
Vinyl clorua (nhựa PVC)	Công nghiệp hóa chất	Gan
Bụi gỗ	Xưởng gỗ	Xoang mũi

3. THAY ĐỔI LỐI SỐNG

3.1 Béo phì

Theo phân loại của WHO, một người được xem là thừa cân khi có chỉ số khối cơ thể (BMI) trong khoảng 25 – 29,9 kg/m² ; béo phì khi BMI \geq 30 kg/m².

Năm 2016, IARC đưa ra bằng chứng cho thấy béo phì có liên quan đến 13 loại ung thư khác nhau. Nguy cơ này rõ nhất đối với ung thư nội mạc tử cung (chỉ số nguy cơ 7,1). Những ung thư khác có liên quan mạnh với béo phì bao gồm carcinôm tuyến thực quản, ung thư tâm vị, gan, thận và đa u tủy (chỉ số nguy cơ \geq 1,5). Những ung thư không liên quan đến béo phì thường là những bệnh bị ảnh hưởng mạnh bởi thuốc lá. Có lẽ, thuốc lá và béo phì là hai nhân tố sinh ung trái ngược nhau.

Bảng 3. Nguy cơ ung thư liên quan đến béo phì

Ung thư	Nguy cơ tương đối	Ung thư	Nguy cơ tương đối
Thực quản (Carcinôm tuyến)	4,8	Vú (hậu mãn kinh)	1,1
Tâm vị dạ dày	1,8	Nội mạc tử cung	7,1
Đại trực tràng	1,3	Buồng trứng	1,1
Gan	1,8	Thận	1,8
Túi mật	1,3	Màng não	1,5
Tủy	1,5	Đa u tủy	1,5

Một số cơ chế giải thích mối liên quan giữa béo phì và ung thư:

- Béo phì thúc đẩy quá trình viêm mạn tính, đây là tiền đề tạo thành nhiều loại ung thư. Ví dụ: viêm mãn tính tại chỗ do trào ngược dạ dày thực quản hoặc thực quản Barret có nguy cơ dẫn đến ung thư thực quản; viêm loét đại tràng mạn hoặc viêm gan có nguy cơ gây ung thư tương ứng.
- Mô mỡ sản xuất quá mức estrogen, liên quan đến ung thư vú, nội mạc tử cung, buồng trứng.
- Tăng nồng độ insulin và các yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF-1) (tình trạng kháng insulin, tiền đề của đái tháo đường type 2): liên quan đến ung thư đại tràng, thận, tuyến tiền liệt và nội mạc tử cung.
- Tế bào mỡ tạo ra các adipokine – loại hormon có thể kích thích và ức chế tế bào. Ví dụ: Leptin kích thích tế bào tăng trưởng, adiponectin có tác dụng ức chế phân bào. Ở người béo phì, nồng độ leptin tăng cao và adiponectin giảm xuống.
- Tế bào mỡ có thể tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên các chất điều hòa tăng trưởng của các tế bào khác, như mTOR và AMP- activated protein kinase.

3.2 Hoạt động thể lực

Hoạt động thể lực được định nghĩa là các hoạt động sử dụng cơ xương và đòi hỏi tiêu hao nhiều năng lượng hơn khi nghỉ ngơi. Đó có thể là công việc làm hàng ngày, thể dục, làm việc nhà và các hoạt động lúc nhàn rỗi (đi bộ, chạy xe, bơi lội ...). Trong mối liên quan giữa hoạt động thể lực và bệnh tật, người ta thường đề cập đến thời gian tập luyện ở mức độ trung bình – cao của mỗi người.

Những người có lối sống tĩnh tại có nguy cơ mắc 13 loại ung thư khác nhau so với người tập luyện thể thao thường xuyên. Hiện tại, mức độ chứng cứ rõ ràng ở ung thư vú, ung thư đại tràng và ung thư nội mạc tử cung.



Hình 5. Các mức độ giảm nguy cơ ung thư giữa nhóm thường xuyên hoạt động thể lực so với nhóm ít vận động

Hoạt động thể lực có nhiều tác động tốt lên cơ thể. Một số tác động được đề xuất để giải thích lý do giảm nguy cơ ung thư :

- Giảm nồng độ các hormon (insulin, estrogen) và các yếu tố tăng trưởng có liên quan đến sự hình thành và tăng trưởng của tế bào ung thư (vú, đại tràng).
- Ngăn ngừa béo phì và các tác hại của béo phì, đặc biệt là tình trạng kháng insulin.
- Giảm hiện tượng viêm.

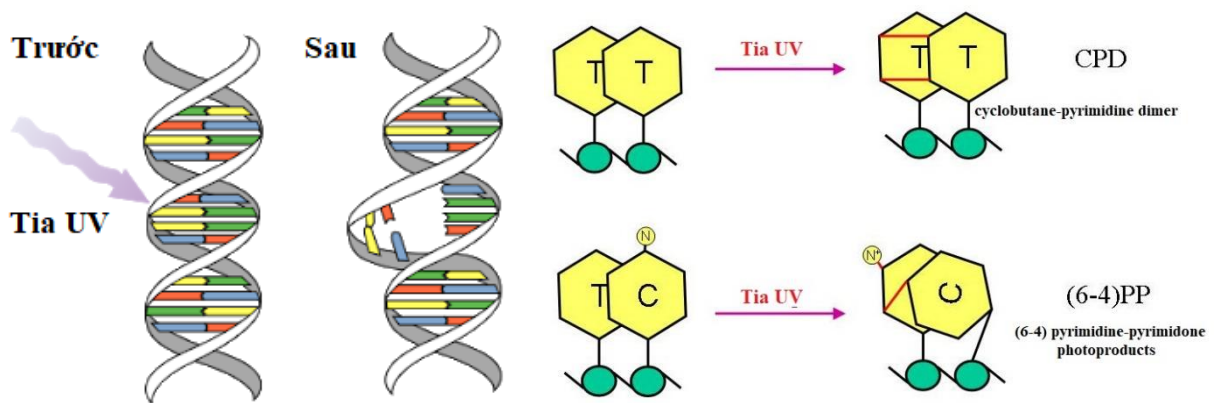
- Cải thiện chức năng hệ miễn dịch.
- Biến đổi chuyển hóa acid mật, giúp ống tiêu hóa giảm phơi nhiễm với những chất nghi ngờ sinh ung (đại tràng).
- Tăng nhanh sự lưu thông của thức ăn trong đường tiêu hóa, từ đó làm giảm thời gian tiếp xúc của dạ dày ruột với những chất nghi ngờ sinh ung (đại tràng).

4. TÁC NHÂN VẬT LÝ

4.1 Bức xạ mặt trời

Tia cực tím mặt trời có thể gây một số ung thư da cho cộng đồng có mức phơi nhiễm cao, nhất là người da trắng (người Úc gốc Caucasian). Ngoài ra, đèn tử ngoại và giường tắm nắng nhân tạo cũng có thể gây ra ung thư da.

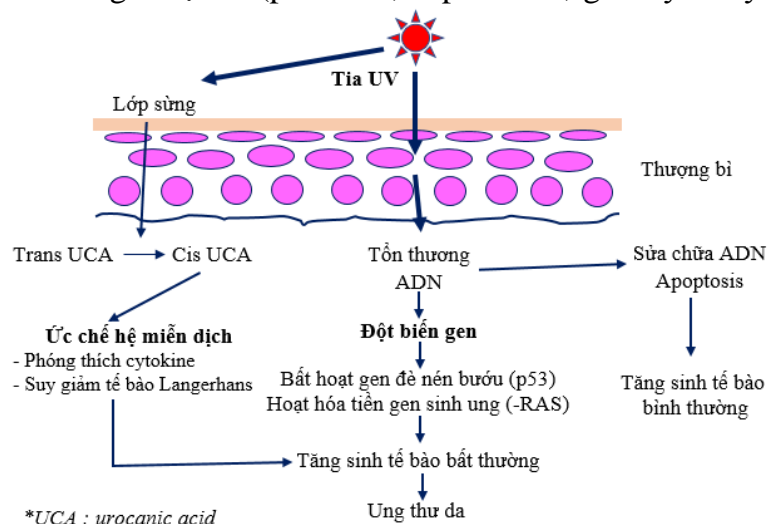
Dựa vào bước sóng, tia cực tím (tia UV) được chia thành tia UV-A (320 – 400 nm), UV-B (290 – 320 nm) và UV-C (240-290 nm). Phần lớn tia UV-C được hấp thu tại tầng ozone, do đó, sinh vật chỉ tiếp xúc với tia UV-A và UV-B.



Hình 6. Cơ chế tác động của tia cực tím: tạo ra dimer pyrimidine liền kề nhau

Tia UV-B tác động lên ADN tạo ra các dimer pyrimidine và các sản phẩm quang học 6-4, đây là kết quả từ việc hình thành các liên kết cộng hóa trị giữa hai base pyrimidine liền kề nhau trên chuỗi đơn ADN. Điều này làm chuỗi ADN bị bẻ cong, dẫn đến việc tổng hợp ADN và ARN bất thường.

Tia UV-A không gây ra hiện tượng dimer hóa như trên nhưng chúng gây ra các phản ứng oxy hóa, tạo ra các gốc tự do (peroxide, superoxide, gốc hydroxyl...) làm tổn thương ADN.



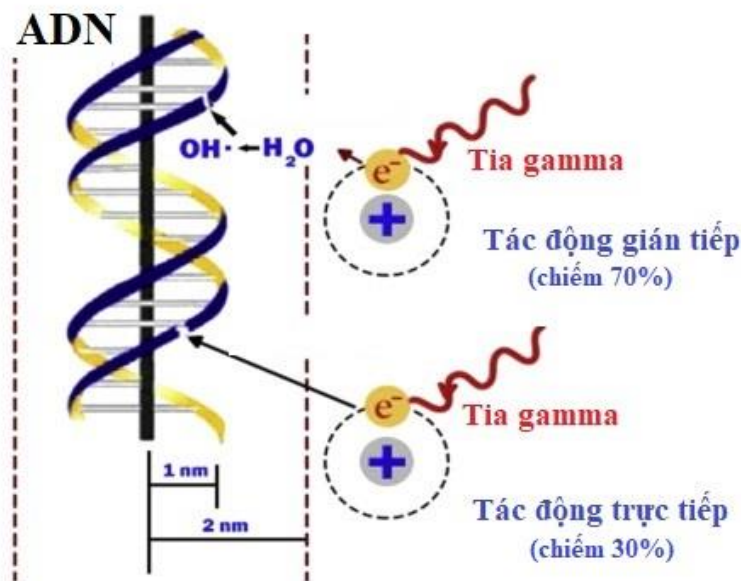
Hình 7. Mô hình gây ung thư da của tia tử ngoại

Ngoài gây đột biến gen, tia UV còn tác động lên lớp sừng của da, làm urocanic acid (UCA) chuyển từ dạng *trans* sang dạng *cis*. Dạng *cis* sẽ ức chế hệ miễn dịch bằng cách phóng thích các cytokine, làm suy giảm chức năng tế bào Langerhans. Sự tác động hiệp đồng của đột biến gen và ức chế hệ miễn dịch dẫn đến tăng sinh tế bào bất thường, tạo thành ung thư da.

4.2 Các bức xạ ion hóa

Bức xạ ion là các tia phóng xạ có khả năng gây ion hóa phân tử bằng cách bức các electron trong nguyên tử ra khỏi vị trí ban đầu. Bức xạ ion hóa có thể là bức xạ điện từ (tia X, tia gamma) , các hạt (electron, proton, neutron, hạt alpha) hoặc ion carbon.

Tổn thương các phân tử đích trong tế bào do tia phóng xạ được hình thành thông qua tác động trực tiếp hoặc tác động gián tiếp. Ở tác động trực tiếp, năng lượng của tia bức xạ trực tiếp tác động gây tổn hại phân tử ADN. Ở tác động gián tiếp, tia bức xạ kích hoạt các phản ứng oxy hóa phân tử nước tạo ra các gốc tự do ($\text{OH}\cdot$) gây độc ADN.



Hình 8. Cơ chế tác động lên ADN của bức xạ ion hóa

Thảm họa nổ nhà máy nguyên tử Chernobyl ở Ukraina vào năm 1986 đã khiến hàng ngàn người dân trong vùng bị bệnh ung thư. Thảm họa này đã gieo rắc lượng lớn iod phóng xạ trên hàng nghìn km^2 , làm gia tăng tỷ lệ ung thư tuyến giáp ở trẻ nhỏ và thanh niên trong khu vực.

Xạ trị là mô thức ứng dụng bức xạ ion hóa để điều trị ung thư, tuy nhiên chúng cũng có tiềm năng gây ra ung thư thứ hai do tia xạ, đặc biệt liên quan đến trẻ em và bệnh nhân trẻ tuổi. Những loại mô nhạy cảm, có nguy cơ bị ung thư thứ hai bao gồm tủy xương (gây bệnh bạch cầu), tuyến giáp, vú và phổi.

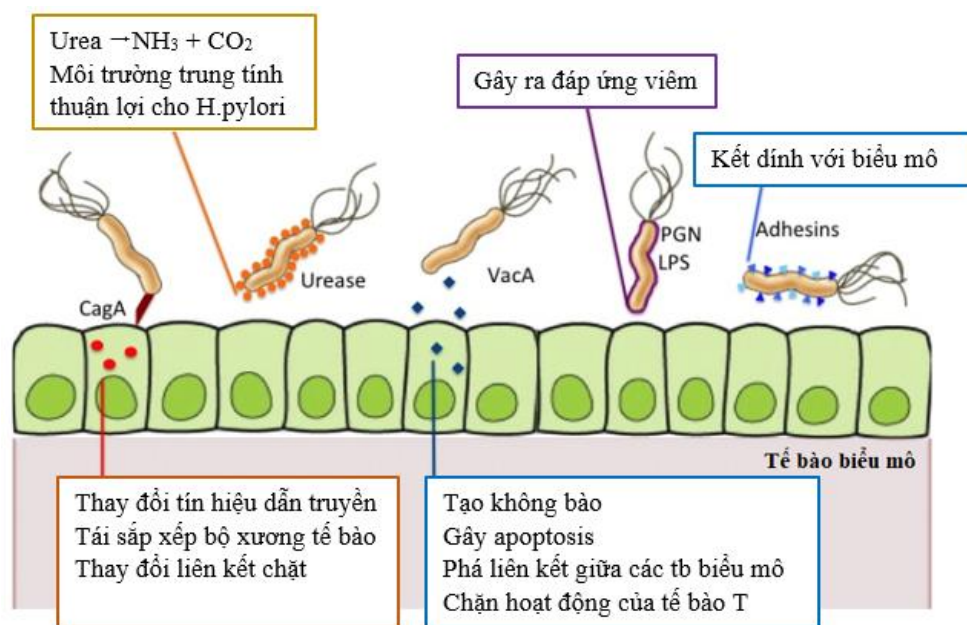
5. TÁC NHÂN SINH HỌC

Năm 2002, IARC ước tính có 17,9% ung thư ở người có liên quan đến nguyên nhân nhiễm trùng (nhiễm virus, vi khuẩn, kí sinh trùng). Ung thư do viêm nhiễm là quá trình diễn tiến lâu dài với sự tương tác qua lại giữa nhiều yếu tố vật chủ và vi sinh vật.

5.1 Vi khuẩn

Helicobacter pylori là xoắn khuẩn Gram âm sống trong niêm mạc dạ dày. Có 80% cộng sinh lành tính trong 2/3 dân số thế giới, phần còn lại gây các tổn thương viêm loét mãn tính và một số nhỏ dẫn đến ung thư dạ dày.

Vi khuẩn *H. pylori* tiết ra 2 độc tố CagA (cytotoxin- associated gene A) và VacA (vacuolating cytotoxin). Ngoài tác động gây viêm, hai độc tố này ức chế protein đề nén bươu, ức chế đáp ứng miễn dịch, làm biến đổi cấu trúc bộ xương tế bào, ức chế gen sửa chữa ADN và gây mất ổn định bộ gen của cơ thể chủ.



Hình 9. Các tác nhân gây độc lực của *Helicobacter pylori*

5.2 Virus

Virus viêm gan

Ở khu vực Âu – Mỹ, 60% ung thư gan liên quan đến HCV, 20% liên quan đến HBV và nghiện rượu. Ở vùng châu Phi và châu Á, 60% ung thư gan liên quan đến HBV, 20% HCV kết hợp với các yếu tố nguy cơ khác như nghiện rượu, thức ăn nhiễm độc tố aflatoxin.

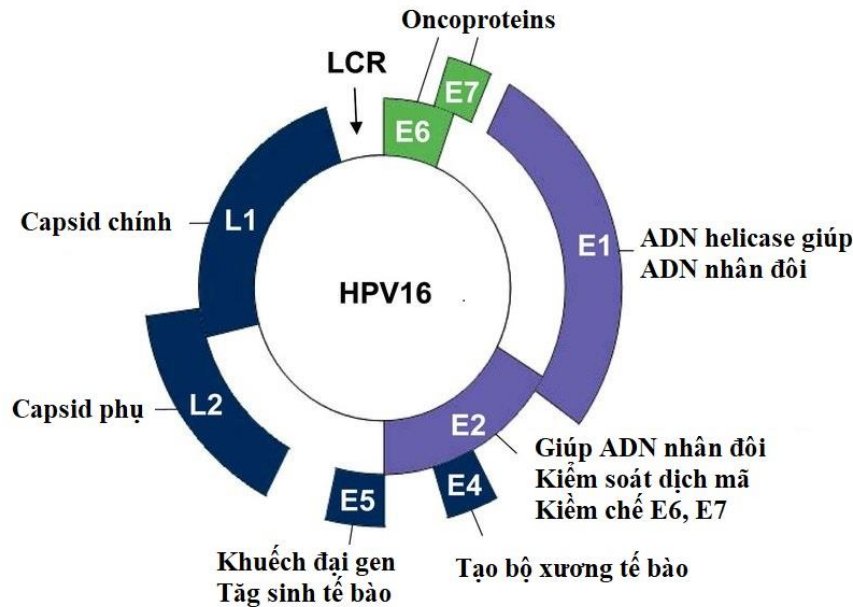
Khi bị nhiễm HBV, sự hòa nhập ADN của virus vào bộ gen của ký chủ làm các nhiễm sắc thể mất tính ổn định, gây rối loạn việc điều hòa, kiểm soát phân bào và biệt hóa tế bào.

Virus có 7 protein đặc hiệu, gồm ADN polymerase, lõi nucleocapsid, HbeAg, 3 kháng nguyên bề mặt và protein HBx. Protein HBx của virus có khả năng ức chế hoạt động gen đề

nén bướu p53 của kí chủ, ức chế các hoạt động sửa chữa ADN và chết tế bào theo lập trình, hoạt hóa dòng thác tín hiệu của các protein kinase như MAPK, JAK, STAT..., kích thích sự sao chép và phân bào.

Virus gây bướu gai ở người (HPV)

Virus gây bướu gai ở người (HPV – *Human papilloma virus*) có hơn 120 type, là virus ADN, không vỏ bao. Trong đó khoảng 30 – 40 type liên quan đến hậu môn, sinh dục, 15 – 20 type không sinh ung, chẳng hạn HPV 6,11 gây mụn cóc hậu môn, sinh dục. Có 15 – 20 type sinh ung, trong đó HPV 16,18 có vai trò quan trọng nhất trong ung thư cổ tử cung.



Hình 10. Cấu trúc bộ gen của HPV 16

Có 3 protein quan trọng của virus HPV trong quá trình sinh ung:

- Protein E6: phá hủy gen đè nén bướu p53 của cơ thể chủ.
- Protein E7: bất hoạt gen đèn nén bướu Rb của cơ thể chủ.
- Protein E2: có vai trò chủ yếu giúp virus nhân đôi, kiểm chế E6, E7.

Bình thường, gen E2 ức chế sự sản xuất của protein E6 và E7. Khi gắn vào bộ gen của tế bào ký chủ, gen E2 bị đứt đoạn nên mất chức năng. Từ đó, protein E6 và E7 được gia tăng sản xuất dẫn đến bất hoạt p53 và Rb của cơ thể chủ.

5.3 Một số tác nhân sinh học khác

Virus Epstein-Barr và lymphôm Burkitt

Virus Epstein-Barr và carcinôm kém biệt hóa của ung thư khẩu hầu

Virus HTLV1 và bệnh bạch cầu

Virus Herpes simplex type 8 (HSV8) và sarcôm Kaposi

Virus HIV và lymphôm không Hodgkin

Sán máng (Schistosoma) và ung thư bàng quang

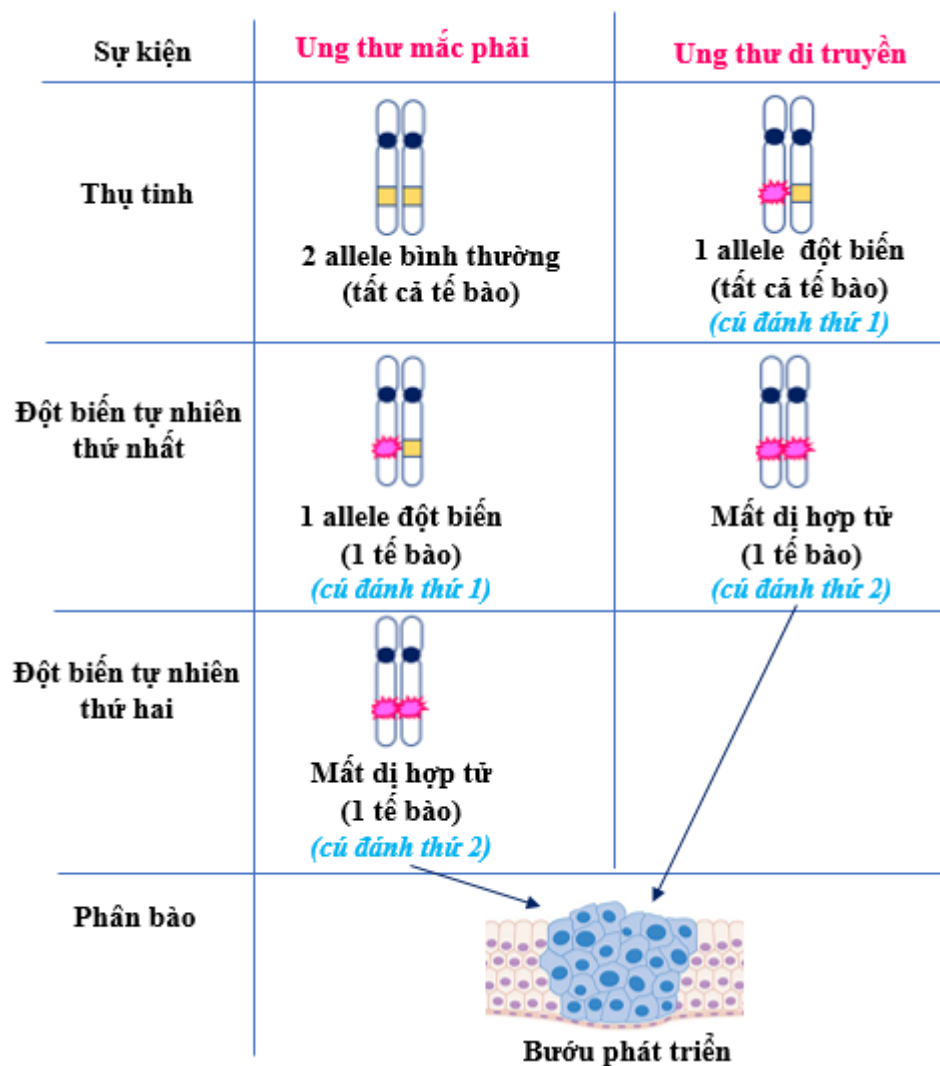
6. UNG THƯ DO CƠ ĐỊA DI TRUYỀN

Ung thư do cơ địa di truyền chiếm khoảng 5 – 10%, đã được nhận biết từ lâu nhưng ý tưởng để giải thích cơ chế về các rối loạn di truyền chỉ mới được khởi xướng vào năm 1971, khi nhà di truyền học Alfred Knudson đề xuất “giả thuyết hai cú đánh”. Gen bình thường luôn có hai bản sao (allele). Ung thư khởi phát khi tế bào bị đột biến ở cả hai allele.

Bằng chứng của giả thuyết này xuất phát từ các trường hợp ung thư nguyên bào võng mạc (retinoblastoma) ở trẻ em. Trong cơ chế sinh bệnh, cha hoặc mẹ đã mang sẵn gen *Rb* bị đột biến và con cái có 50% khả năng nhận đột biến (cú đánh thứ nhất). Đột biến trên allele còn lại (cú đánh thứ hai) là sự cố xảy ra ngẫu nhiên ở tế bào đã bị biến đổi trước đó. Thực tế, loại bướu này thường xuất hiện trước khi bé được 5 tuổi – thời gian để cú đánh thứ hai xảy ra.

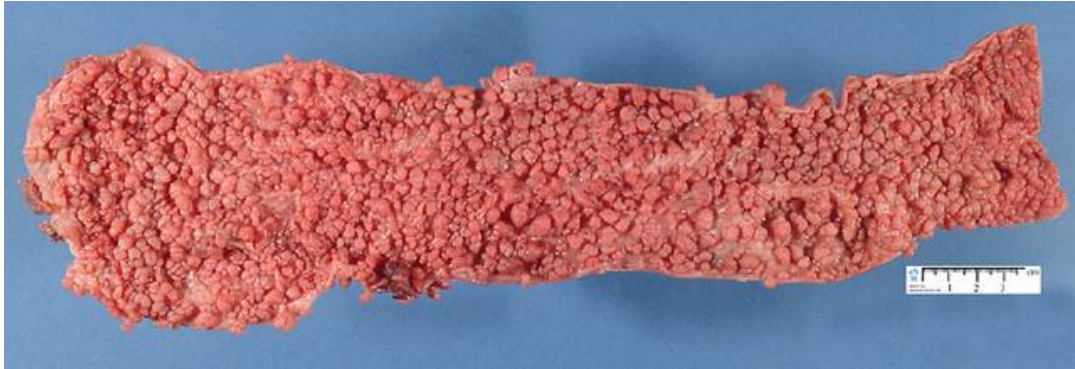
Như vậy, từ giả thuyết trên, nếu cơ thể đã có sẵn gen đột biến thứ 1 thừa hưởng từ cha hoặc mẹ thì chỉ cần xảy ra thêm đột biến thứ 2 sẽ gây ra ung thư. Hầu hết các đột biến này xuất nguồn từ tế bào sinh dục.

Trong trường hợp ung thư mắc phải (sporadic), cú đánh thứ 1 xảy ra ở một tế bào nào đó. Để mắc ung thư, cú đánh thứ 2 phải xảy ra trên cùng tế bào. Khả năng này rất hiếm gặp, tạo ra ung thư có kiểu gen lặn.



Hình 11. Thuyết “hai cú đánh” của Knudson

Ví dụ, bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP), chiếm 1% ung thư đại tràng, gây ra bởi đột biến mang tính di truyền ở một allele của gen APC (adenomatous polyposis coli) trên nhiễm sắc thể số 5. Đây là gen đè nén bướu, ức chế sự tăng trưởng và gắn kết giữa các tế bào. Bệnh đặc trưng bởi hàng trăm ngàn polyp trong lòng đại tràng. Tất cả 100% trường hợp sẽ chuyển dạng thành ung thư đại trực tràng với độ tuổi khởi phát trung bình từ 20 – 25 tuổi.



Hình 12. Bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP) với hàng ngàn polyp trong đại tràng

7. MỘT SỐ BIỆN PHÁP PHÒNG TRÁNH UNG THƯ

Năm 2010, UICC truyền đi thông điệp “Ung thư có thể phòng ngừa được”. Khoảng 30 – 50% trường hợp ung thư có thể ngăn ngừa được bằng cách tránh các yếu tố nguy cơ:

- Không hút thuốc
- Hạn chế uống rượu
- Giữ gìn vệ sinh thân thể: Vệ sinh răng miệng kỹ. Vệ sinh sinh dục và sinh lý, quan hệ tình dục an toàn. Nên cắt da quy đầu từ nhỏ nếu da quy đầu hẹp/dài. Luyện tập thể dục đều đặn, tránh béo phì.
- Có chế độ ăn hợp lý, nên ăn rau quả tươi, ngũ cốc nhiều chất xơ, giảm chất béo, thức ăn quá nhiều năng lượng. Nên tránh các thức ăn chế biến dạng muối, muối chua, mặn; thức ăn chiên xào quá nóng, đồ nướng, chế biến, đóng hộp; thực phẩm đã hư mốc.
- Tôn trọng và chấp hành nội quy bảo hộ lao động, đặc biệt trong các môi trường có chất phóng xạ, tia X, tia UV, chất hóa học, bụi gỗ, bụi công nghiệp.
- Nhà nước cần ban hành các quy chế về xử lý khí thải và chất thải công nghiệp, giảm lượng khí thải từ phương tiện giao thông cá nhân, bảo vệ nguồn nước sạch, vệ sinh an toàn thực phẩm và giảm sử dụng các hóa chất trong nông nghiệp.
- Không nên phơi nắng quá mức.
- Nên chích ngừa viêm gan siêu vi B từ sơ sinh. Nên tiêm ngừa virus HPV cho bé gái.
- Phòng ngừa ung thư mang tính di truyền bằng cách tiên đoán nguy cơ ung thư mang tính di truyền: dựa vào số người trong gia đình mắc bệnh ung thư, số người thân trực hệ mắc bệnh, tuổi xuất hiện ung thư. Tham vấn di truyền- xét nghiệm gen đột biến gây bệnh. Áp dụng các phương pháp tầm soát tích cực hoặc phòng ngừa cho đối tượng nguy cơ cao: thay đổi lối sống, sử dụng thuốc, phẫu thuật (cắt đoạn đại tràng phòng ngừa).

8. KẾT LUẬN

Ung thư là hệ quả của các rối loạn biểu hiện gen theo hướng làm tăng sinh các tế bào bất thường. Ngoại trừ các nguyên nhân phơi nhiễm phóng xạ do tai nạn là cấp tính, hầu hết sự phơi nhiễm với các tác nhân sinh ung khác như hóa học, sinh học đều cần thời gian lâu dài và có sự tương tác với đáp ứng của hệ miễn dịch của cơ thể. Biết được nguyên nhân sinh ung và các yếu tố thuận lợi giúp cho con người phòng tránh ung thư hiệu quả hơn. Xác định cơ địa di truyền mắc ung thư cao là cần thiết nhưng đòi hỏi việc tư vấn, xử lý phải thật chuyên nghiệp, tránh những hệ lụy tâm lý xã hội đáng tiếc có thể xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cơ quan Nghiên cứu ung thư quốc tế của WHO: www.iarc.fr
2. Cơ quan Nghiên cứu ung thư Anh quốc: www.cancerresearchuk.org
3. Hội Ung thư quốc gia Hoa Kỳ : www.cancer.gov
4. J. O'Connor Richard (2019), “*Devita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principle and Practice of Oncology*”, Section 1: Etiology of Cancer, 11th ed, Wolters Kluwer, ebook.

Sinh viên lớp Y2 chú ý!!!

Sinh viên đọc trước bài này ở nhà và tự tìm hiểu trước về “Các biện pháp phòng tránh ung thư”. Phần này sẽ được thảo luận tại lớp ở giảng đường.

