

# SỰ XÂM LẤN VÀ DI CĂN CỦA UNG THƯ

TRẦN ĐẶNG NGỌC LINH

## Mục tiêu

1. Mô tả được tiến trình xâm lấn tại chỗ
2. Mô tả được tiến trình di căn hạch và di căn xa
3. Giải thích được cơ chế di căn: “thuyết cơ học” và thuyết “hạt giống và đất”
4. Giải thích tiến trình di căn đến phổi, xương, gan, não và hạch trên đòn
5. Mô tả hậu quả của xâm lấn tại chỗ và di căn xa

Xâm lấn và di căn là những đặc điểm quan trọng nhất của ung thư. Dù các tế bào bướu có dị dạng, bất thường đến mức độ nào nữa thì chỉ được xem là ung thư khi có sự xâm lấn mô xung quanh hay di căn đến nơi khác. Mô bướu chỉ trở thành ác tính khi bắt đầu có sự xâm lấn mô xung quanh. Sự xâm lấn cũng là bước đầu tiên của di căn.

## 1. SỰ XÂM LẤN

Xâm lấn là sự xâm nhiễm trực tiếp của mô bướu vào mô lân cận. Các tế bào bướu phá vỡ ranh giới giữa bướu và mô xung quanh như vỏ bao bướu, màng đáy, rồi xâm nhiễm vào mô xung quanh. Sau đó các tế bào bướu có thể tiếp tục ăn lan xa hơn, xâm lấn vào các cấu trúc, cơ quan lân cận.

Xâm lấn khác với chèn ép. Chèn ép chỉ do sự phát triển về kích thước, gia tăng thể tích và ép vào mô xung quanh, không đồng nghĩa có sự xâm nhiễm hay ăn lan. Bướu lành khi phát triển gia tăng kích thước có thể chèn ép mô xung quanh nhưng vỏ bao bướu còn nguyên và không có hiện tượng xâm lấn của các tế bào bướu vào mô xung quanh. Ngược lại, các tế bào ung thư có xâm lấn xung quanh khi bướu phát triển. Xâm lấn cũng là bước đầu trong quá trình di căn.

### 1.1. Tiến trình xâm lấn tại chỗ

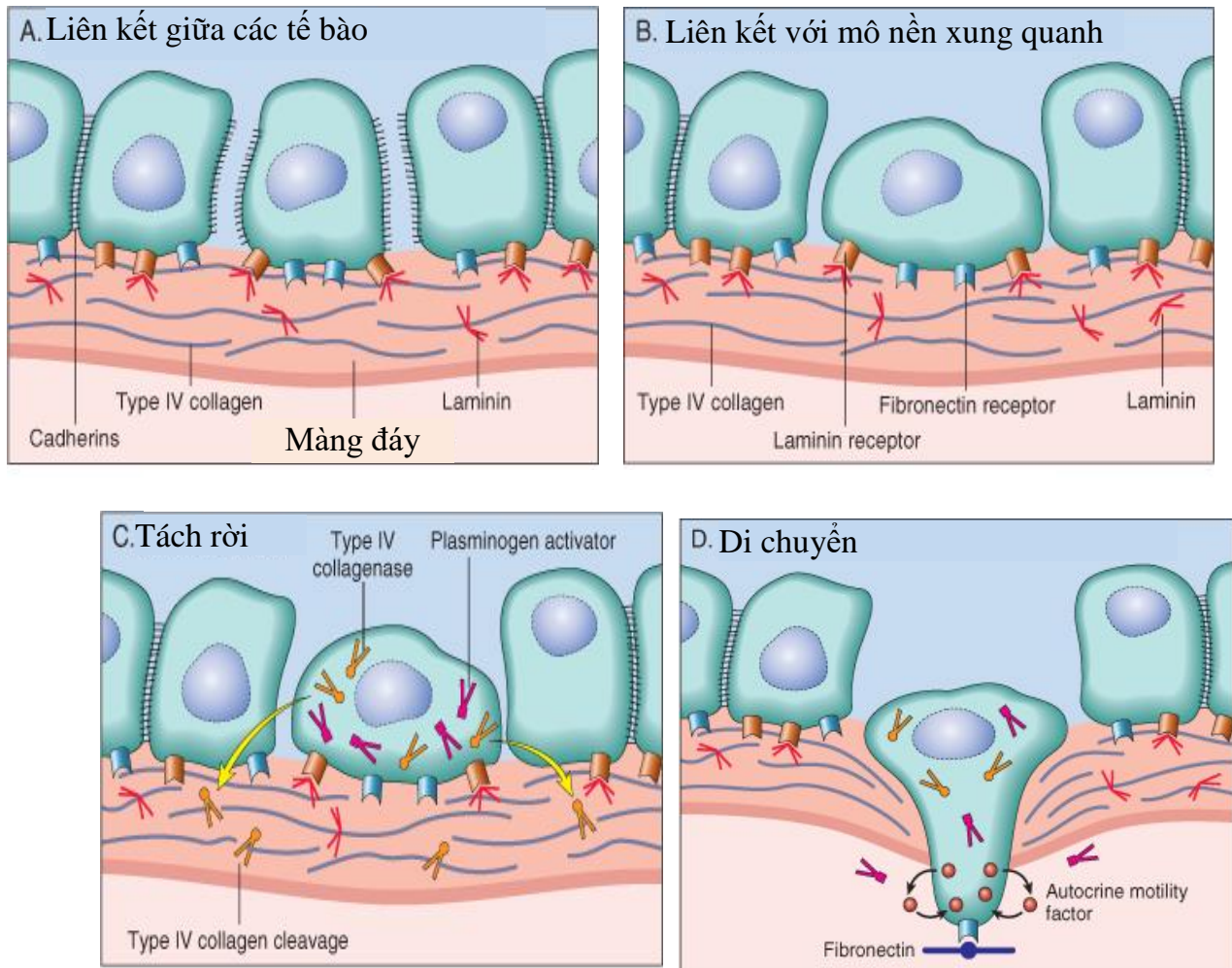
Các tế bào bình thường gắn kết nhau bởi các mối nối tế bào (desmosome), thành phần chính là các glycoprotein kết dính (E-cadherins). Các tế bào gắn với mô nền xung quanh và màng đáy bằng integrin (laminin, fibrinectin). Các tế bào kế cận thông tin cho nhau để kiểm soát tăng trưởng, giữ kích thước khoang mô bình thường và duy trì cân bằng nội môi.

Các tế bào ung thư xâm lấn mô xung quanh nhờ:

1. Gia tăng áp lực tại bướu: do các tế bào ung thư có tốc độ tăng trưởng cao hơn tế bào bình thường, cung cấp số lượng tế bào nhiều hơn làm gia tăng thể tích dẫn đến gia tăng áp lực tại bướu, đẩy các tế bào bướu vào các mô xung quanh, tạo điều kiện thuận lợi hơn cho sự xâm lấn.
2. Các tế bào ung thư giảm tiết cadherin, giảm gắn bó nhau, đứt các liên kết giữa các tế bào. Tế bào ung thư ít chịu tín hiệu chỉ phối của các tế bào kế cận nhau. Điều này làm các tế bào ung thư dễ tách rời nhau hơn.
3. Các tế bào ung thư cũng giảm gắn kết với mô nền xung quanh và màng đáy. Các tế bào ung thư sản xuất trực tiếp hay kích thích các nguyên bào sợi tiết ra MMP (matrix metalloproteases) phân hủy integrin giúp các tế bào ung thư có thể tách rời và xâm

lấn vào mô nền xung quanh hay màng đáy. Các tế bào ung thư còn có thể tiết ra các chất *tiêu hủy* như hyaluranidase, proteases, aminopeptidase phá hủy mô nền.

4. Các tế bào ung thư di chuyển vào mô nền, xâm lấn các mô xung quanh bằng các chân giả kiểu a míp.



Hình 1: Các tế bào ung thư tách rời xung quanh và di chuyển, xâm lấn

## 1.2. Ăn lan xung quanh

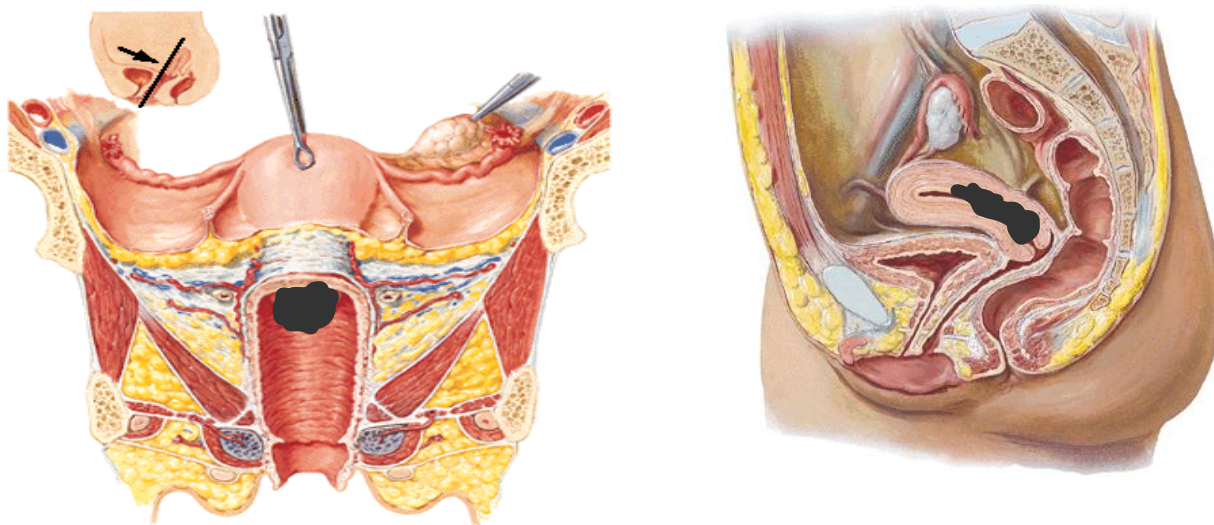
Các tế bào ung thư sau khi xâm lấn tại chỗ sẽ tiếp tục ăn lan ra xung quanh tùy theo các vị trí của bướu và các cấu trúc giải phẫu quanh bướu. Các mô và cấu trúc càng gần bướu, cấu tạo càng lỏng lẻo và không có các rào cản giải phẫu sẽ dễ bị ăn lan đến hơn. Ngược lại, các mô và cấu trúc ở xa, có ranh giới giải phẫu, mô xơ chắc sẽ là rào cản tự nhiên hạn chế sự ăn lan của bướu. Tùy vị trí giải phẫu học của và thành phần xuất phát của khối bướu, sẽ có những hướng ăn lan đến các cấu trúc, cơ quan khác nhau.

Các rào cản giải phẫu học tự nhiên đối với xâm lấn tại chỗ của ung thư có thể là: lớp cơ dày như cơ tử cung, lớp xương và màng xương, sụn và màng sụn, các gân, mạch, vỏ bao cơ quan,

vách giữa các cơ quan. Các tế bào ung thư sẽ gặp khó khăn hơn, mất nhiều thời gian hơn khi ăn lan trực tiếp các cấu trúc này.

Trên thực tế lâm sàng:

- Ung thư nội mạc tử cung xuất phát từ lớp nội mạc lót trong lòng tử cung nên chính lớp cơ dày của tử cung là rào cản tự nhiên của bướu. Phải mất khoảng thời gian khá lâu thì bướu mới xâm lấn khỏi lớp cơ và thanh mạc. Nhờ vậy, đa số ung thư nội mạc tử cung được phát hiện ở giai đoạn sớm, tiên lượng tốt.
- Ung thư cổ tử cung trên giải phẫu học rất gần với bàng quang, trực tràng nhưng xâm lấn trực tràng ít gặp, chỉ gặp ở giai đoạn trễ là do vách ngăn giữa 2 cơ quan này, vách âm đạo-trực tràng rất chắc chắn. Xâm lấn theo những hướng khác như vào âm đạo, thân tử cung và phần bên cạnh tử cung (chu cung) thường gặp hơn.



Hình 2: Cơ tử cung, vách bàng quang âm đạo, vách âm đạo trực tràng là rào cản tự nhiên của ung thư nội mạc và cổ tử cung

Ung thư xuất phát từ cơ vân (sarcôm cơ vân) có xu hướng lan trong cùng khoang giải phẫu học trước, sau đó mới lan các khoang kế cận do các vách ngăn cách giữa khoang cơ này.

Các ung thư xương cũng vượt qua màng xương khó khăn.

Ung thư vú xâm nhiễm chủ yếu ra mô vú xung quanh, khi xâm lấn tới thành ngực thì cân ngực là rào cản giải phẫu học hạn chế sự xâm lấn của bướu vào các cơ thành ngực.

Đối với các ung thư đường tiêu hóa, vị trí nào không có thanh mạc dễ bị xâm lấn ra ngoài hơn các vị trí có thanh mạc, ung thư thực quản có bướu lan ra xung quanh nhiều hơn và sớm hơn các ung thư khác như dạ dày, đại tràng.

Bướu tiến đến quanh một cơ quan mà có khi không xâm nhiễm vào vì lớp vỏ bọc cản lại. Ví dụ: bướu vùng sau phúc mạc phát triển quanh thận nhưng không xâm nhiễm vào thận.

### 1.3. Hậu quả của ăn lan tại chỗ

Xâm lấn tại chỗ có thể gây chèn ép, suy chức năng cơ quan. Tùy theo vị trí xuất phát của bướu và cách xâm lấn mà có thể gây chảy máu, đau nhức, tắc nghẽn, thủng các cơ quan, nhiễm trùng và có thể gây tử vong. Xâm lấn là nguyên nhân chính gây ra các triệu chứng của ung thư và cũng là nguyên nhân quan trọng dẫn đến tử vong.

Ung thư gan: chính sự xâm lấn nhu mô gan lành gây suy chức năng gan là nguyên nhân gây tử vong thường gặp trong ung thư gan. Ngoài ra ung thư xâm lấn có thể gây tắc các đường mật trong gan gây vàng da, rối loạn đông máu, chảy máu. Ung thư phát triển trong nhu mô gan, xâm lấn nhu mô đến vỏ bao gan, có thể gây vỡ búi vào trong ổ bụng gây xuất huyết nội dẫn đến tử vong nếu không can thiệp kịp thời.

Các bướu não, bướu màng não gây tăng áp lực nội sọ do thể tích hộp sọ ở người lớn không thể giãn nở thêm trong khi bướu phát triển, gây ra các triệu chứng nhức đầu, buồn nôn, nôn ói. Các bướu xâm lấn hay chèn ép các cấu trúc mô não xung quanh có thể gây nhiều dấu hiệu thần kinh định vị khác nhau tùy theo vị trí của bướu: yếu liệt tay chân, liệt các dây thần kinh sọ.

Các bướu vùng hầu họng phát triển xâm lấn tại chỗ gây tắc nghẽn đường hô hấp, tiêu hóa trên. Nuốt khó, nuốt đau, nuốt nghẹn, ăn uống kém gây suy kiệt, chảy máu từ tổn thương gây thiếu máu là diễn tiến thường gặp của các ung thư vùng hầu họng.

Ung thư thanh quản phát triển tại chỗ ảnh hưởng đến dây thanh và che lấp khí đạo gây khan tiếng và khó thở. Các bướu hoại tử rơi vào đường hô hấp có thể dẫn đến viêm phổi có thể dẫn đến tử vong.

Các ung thư dạ dày, đại trực tràng khi phát triển, xâm lấn sẽ gây chảy máu đường tiêu hóa, tắc nghẽn, xâm lấn sâu xuyên thành đường tiêu hóa có thể gây thủng ruột hay rơi vãi các tế bào ung thư vào trong ổ bụng.

Ung thư cổ tử cung xâm lấn ra xung quanh có thể siết chặt niệu quản dần dần có thể dẫn đến suy thận sau thận và gây tử vong (suy thận là nguyên nhân tử vong thường gặp nhất của ung thư cổ tử cung nếu không điều trị). Ít gặp hơn, ung thư có thể xâm lấn thủng vách bàng quang âm đạo gây rò bàng quang âm đạo (chảy nước tiểu ra ngả âm đạo) hay thủng vách âm đạo trực tràng gây rò âm đạo trực tràng (rò phân qua ngả âm đạo)

## **2. SỰ DI CĂN- SỰ LAN TRÀN CỦA UNG THƯ**

Ngoài xâm lấn tại chỗ, các tế bào ung thư còn có thể đi đến các cơ quan xa khác, lan tràn toàn thân gọi là di căn xa. Di căn là *sự tăng trưởng* của một ung thư ở vị trí khác và cách xa vị trí nguyên phát của nó. Sự tăng trưởng là từ chủ yếu trong định nghĩa này vì các tế bào ung thư lưu thông trong máu hoặc nằm ở hệ lymphô không đồng nghĩa với di căn, chúng có thể “ngủ yên” trong nhiều năm hoặc bị giết chết. Còn muốn tăng trưởng thành ổ di căn cần phải hội đủ nhiều yếu tố.

### **2.1. Thuyết cơ học di căn: Các con đường cơ học của di căn trong ung thư**

Muốn tạo thành khối di căn, điều kiện tiên quyết là phải có con đường lan cơ học để các tế bào ung thư có thể di chuyển đến các cơ quan xa. Sau đó mới đến việc tăng trưởng ở các cơ quan xa này.

Ung thư di chuyển lan tràn trong cơ thể theo các đường chính: đường lymphô, đường máu và các xoang tự nhiên của cơ thể.

**Đường máu đi đến các cơ quan** khác trong cơ thể gọi là **di căn xa**, đây là con đường chính của di căn.

**Đường lymphô đến các hạch lymphô** và di căn hạch tương ứng, gọi là **di căn hạch**.

Di căn theo các xoang hốc tự nhiên của cơ thể chỉ xảy ra ở một số vị trí giải phẫu đặc biệt.

Cơ học của di căn qua nhiều bước, khởi đầu là xâm lấn tại chỗ, kế đến là xâm lấn vào mạch máu, mạch lymphô, di chuyển và tồn tại trong các mạch này, sau đó gây tắc mạch, thoát mạch đi vào mô, phát triển trong mô để thành khối di căn. Từ những quan sát trên lâm sàng, giải phẫu, và bệnh học của di căn, người ta đã vẽ được một bức tranh về các bước trong dòng thác di căn. Rất nhiều điều kiện cần có để các tế bào ung thư có thể hoàn thành các bước này và tạo thành được khối di căn.

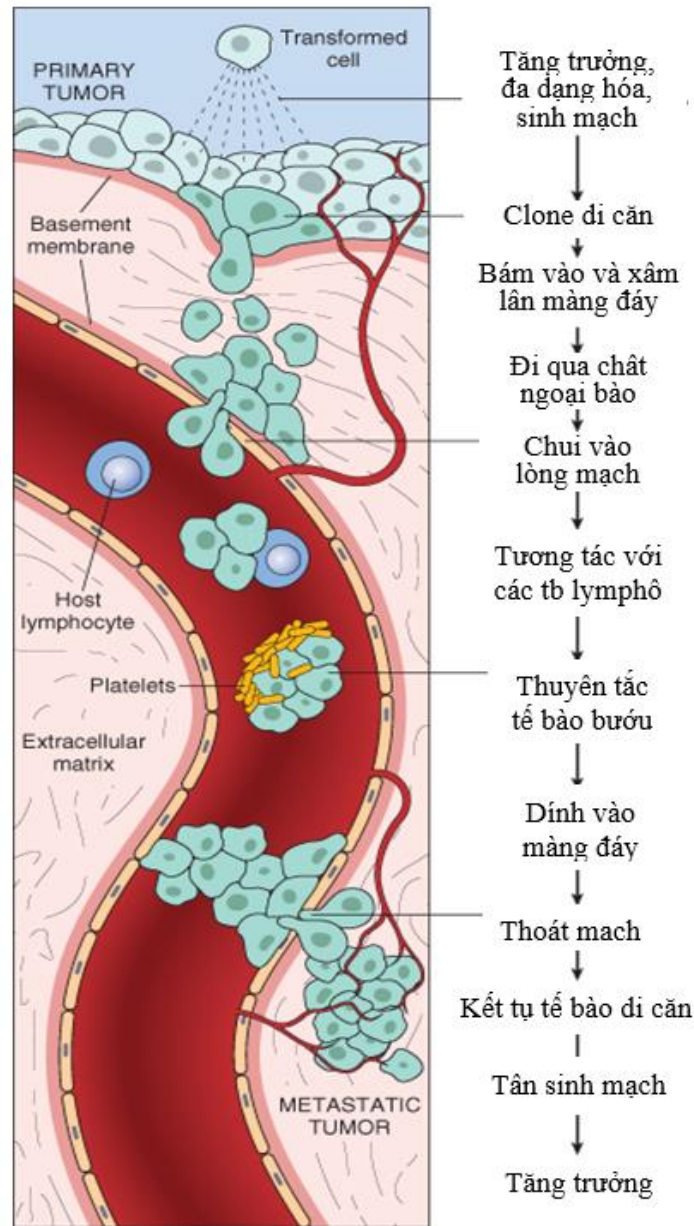
#### *2.1.1. Các bước cơ bản trong dòng thác di căn theo đường máu*

- *Xâm lấn xung quanh và di chuyển.* Xâm lấn tại chỗ là khởi đầu của sự di căn. Bắt đầu bằng các tế bào bứơu giảm kết dính, tách rời nhau và tách ra khỏi màng đáy, di chuyển, xâm lấn và đào sâu vào mô xung quanh.
- *Xâm lấn vào trong lòng mạch và sống sót trong vòng tuần hoàn.* Các tế bào bứơu xâm lấn thành mạch và chui vào lòng mạch máu. Khi các tế bào bứơu chui được vào vòng tuần hoàn, chúng phải có khả năng chịu được các lực tác động cơ học của vòng tuần hoàn và sự tấn công của các tế bào miễn dịch canh gác. Các tế bào bứơu đặc thường không thể sống sót như các tế bào đơn lẻ nếu không bám dính, liên kết nhau bằng cách tương tác lẫn nhau hay tương tác với các thành phần trong máu để hình thành các huyết khối bứơu trong lòng mạch máu.
- *Bị kẹt lại và thoát mạch.* Một khi bị bắt lại trong hệ thống mao mạch của cơ quan xa, các tế bào bứơu phải thoát mạch, hay thoát khỏi vòng tuần hoàn, đi vào bên trong nhu mô của mô khác. Sự thoát mạch có thể do cơ học, sự phát triển trong lòng mạch đến lúc nào đó sẽ phá vỡ các mao mạch nhỏ, hay do đặc tính xâm lấn của tế bào bứơu có thể xâm lấn thành mạch và thoát mạch.
- *Phát triển trong cơ quan xa.* Thích ứng thành công với vi môi trường mới ở cơ quan khác làm cho bứơu phát triển chậm lại. Trong tất cả các bước của dòng thác di căn, khả năng phát triển ở cơ quan mới có ý nghĩa tác động lâm sàng lớn nhất. Tuy nhiên, chỉ một tỉ lệ hạn chế hoàn tất bước này.

Khi xâm lấn lòng mạch, tĩnh mạch là nơi dễ bị các tế bào bứơu xâm lấn vào hơn vì thành tĩnh mạch mỏng, ít chắc chắn và áp lực lòng tĩnh mạch thấp. do vậy, đa số các tế bào bứơu xâm lấn thành mạch là xâm lấn vào thành tĩnh mạch.

Khi di chuyển trong vòng tuần hoàn, di chuyển trong tĩnh mạch ít bị kẹt lại vì hệ thống tĩnh mạch sẽ đi từ các tĩnh mạch nhỏ về các tĩnh mạch lớn hơn. Ngược lại, mao mạch là vị trí các tế bào bứơu dễ bị kẹt lại nhất vì mao mạch có kích thước nhỏ nhất trong hệ thống mạch máu của hệ tuần hoàn. Kích thước mao mạch thường chỉ đủ cho từng tế bào máu đi qua (là nơi xảy ra sự trao đổi chất và khí và giữa máu và mô). Các tế bào bứơu thường có kích thước lớn hơn các tế bào máu nên bị kẹt lại ở các mao mạch.





Hình 3: Sơ đồ cơ học của di căn xa

#### *Cơ học của di căn phổi, gan, não, xương*

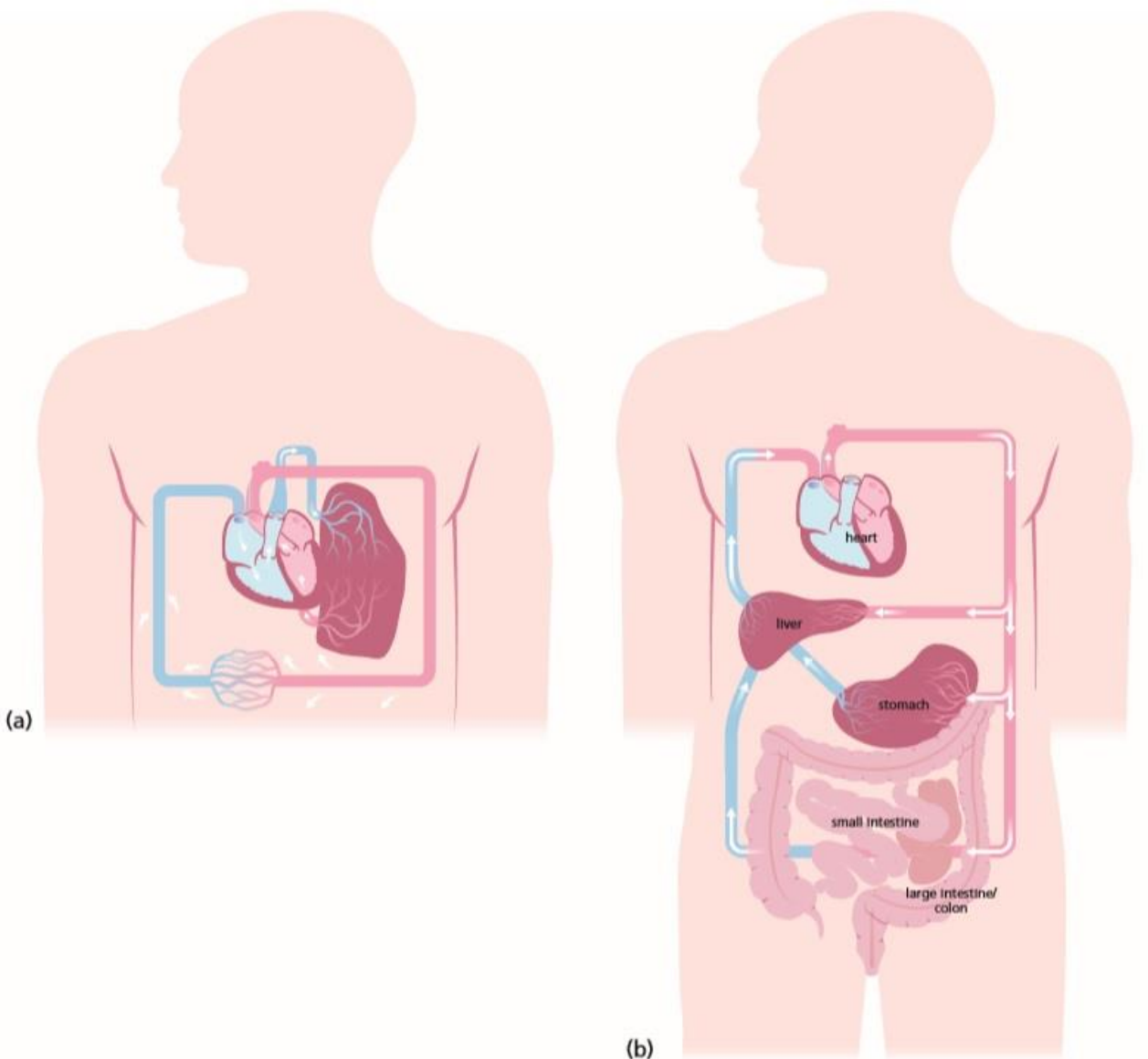
Theo lý thuyết, các tế bào ung thư sau khi xâm lấn mạch máu hay mạch lymphô có thể đi khắp nơi tạo thành khối di căn ở khắp mọi nơi trong cơ thể với tỉ lệ như nhau nhưng thực tế một số cơ quan thường gặp di căn nhiều hơn so với các cơ quan khác. Trên lâm sàng các cơ quan thường gặp di căn xa là nhất là phổi, gan, não, xương,... Vậy còn đường cơ học đi đến các cơ quan này ra sao? James Ewing và các tác giả cho rằng xu hướng di căn các mô chuyên biệt khác nhau có thể nên được giải thích là dựa trên các yếu tố cơ học và kiểu tuần hoàn của bướu. Ví dụ như ung thư đại trực tràng có thể đi vào hệ cửa-gan, giải thích cho xu hướng di căn gan, ung thư tuyến tiền liệt có thể di chuyển vào đám rối trước xương cùng kết nối với các tĩnh mạch trước xương cùng và tĩnh mạch trước sống, giải thích cho xu hướng di căn cột sống đoạn dưới và xương chậu.

Thực tế các tế bào khi xâm lấn mạch máu thì xâm lấn các tĩnh mạch dễ dàng hơn nhiều so với động mạch vì thành tĩnh mạch mỏng hơn và lòng tĩnh mạch ít áp lực hơn. Một khi đã xâm lấn vào trong lòng tĩnh mạch, các tế bào bứu sẽ theo các tĩnh mạch đi từ tĩnh mạch nhỏ về tĩnh mạch lớn hơn của đại tuần hoàn, và cuối cùng về tâm nhĩ rồi tâm thất phải. Tại đây, các tế bào bứu theo hệ thống tiểu tuần hoàn đi vào động mạch phổi, các tiểu động mạch và mao mạch phổi. Do đường kính của các động mạch ngày càng nhỏ dần đến mao mạch là vị trí nhỏ nhất nên các tế bào bứu dễ bị kẹt lại ở hệ thống mao mạch nhất. Mặt khác, hệ thống mao mạch phổi cũng rất phong phú, rất nhiều mao mạch nên tạo điều kiện cho các tế bào bứu lưu thông bị kẹt lại tại đây, từ đó có cơ hội thoát ra ngoài lòng mạch đi vào nhu mô và phát triển thành khối di căn phổi. Điều này giải thích cho thực tế lâm sàng phổi là cơ quan bị di căn xa nhiều nhất trong ung thư. Ung thư di căn phổi có thể gặp nhiều khối ở cả 2 phổi, như hình ảnh tả “bong bóng bay”, xu hướng nhiều ở 2 đáy phổi.

Một số tế bào ung thư có thể thoát qua hệ thống mao mạch ở phổi đi vào tĩnh mạch phổi sẽ được dẫn lưu về tâm nhĩ trái rồi đến tâm thất trái. Tại đây được bơm vào đại tuần hoàn theo hệ thống động mạch chủ đến các động mạch nhỏ hơn, tiểu động mạch rồi các mao mạch. Mao mạch là vị trí dễ bị kẹt lại nhất của các tế bào bứu lưu thông và sống sót trong lòng mạch. Cơ quan nào càng có nhiều mao mạch tận, nhiều máu nuôi đến thì càng có nhiều nguy cơ có các tế bào bứu bị kẹt lại và nguy cơ bị di căn. Xương, não có nhiều mao mạch tận nên là cơ quan thường bị di căn.

Gan là cơ quan nhận rất nhiều máu từ hệ thống tĩnh mạch cửa. Đối với di căn gan, các tế bào bứu đường tiêu hóa như ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày thường đi tới gan bằng đường tĩnh mạch cửa. Hệ thống tĩnh mạch cửa sẽ đi vào gan và ngày càng nhỏ dần để nối qua tĩnh mạch gan của đại tuần hoàn. Hệ thống cửa thông nối giữa tĩnh mạch cửa qua tĩnh mạch gan cũng là nơi tĩnh mạch có đường kính nhỏ nhất và rất phong phú nên các tế bào bứu dễ bị kẹt lại ở đây. Điều này giải thích cho trong ung thư đường tiêu hóa, gan là vị trí di căn thường gặp nhất. Ngoài ra, các tế bào bứu còn có thể đến gan qua hệ thống động mạch gan và cũng có thể bị kẹt lại trong các mao mạch gan, thoát mạch vào và phát triển trong nhu mô gan tạo thành khối di căn gan.

Xương cũng là cơ quan mà lượng máu tới rất phong phú, có hệ thống mao mạch trong xương là nơi các tế bào ung thư kẹt lại. Ngoài ra hệ thống tĩnh mạch Batson giữa xương và các tĩnh mạch thân sống có hệ thống thông nối nhau tĩnh mạch Batson. Các tế bào bứu của tuyến tiền liệt, vú,...dẫn lưu theo các tĩnh mạch vùng chậu, liên sườn có thể có những thông nối qua hệ thống Batson đi trực tiếp đến các tĩnh mạch trong xương và có nguy cơ kẹt lại trong xương.



Hình 4: Sơ đồ lưu thông của các tế bào ung thư theo vòng tuần hoàn

#### 2.1.2. Các bước cơ bản trong cơ học di căn đường lymphô tới hạch

- *Xâm lấn xung quanh và di chuyển tách rời khối bướu*: giống di căn xa đường máu
- *Di chuyển trong mạng lưới lymphô*: các tế bào sau khi tách rời bướu nguyên phát sẽ được hệ thống mạng lưới lymphô ngoại bào dẫn lưu vào mạch lymphô tới (afferent lymphatics) và đi về hạch, đầu tiên là vào xoang vỏ hạch qua mạch lymphô tới rồi đến các mao mạch lymphô.
- *Kẹt lại và phát triển trong hạch lymphô*: Nếu bị kẹt lại ở hệ thống mao mạch lymphô và không bị tiêu diệt, các tế bào ung thư sẽ có cơ hội để phát triển thành khối di căn hạch.
- Một số tế bào ung thư thoát khỏi mao mạch lymphô sẽ vào mạch lymphô đi (efferent lymphatics) đến các hạch khác xa hơn. Cuối cùng, sự thông nối giữa mạch lymphô và



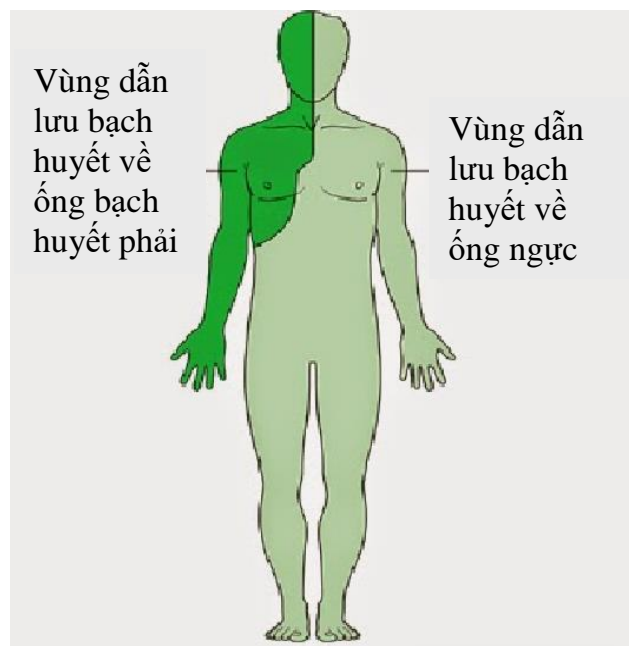
tĩnh mạch giúp các tế bào ung thư có thể từ đường lymphô vào máu. Điều này giải thích cho lâm sàng là di căn hạch làm gia tăng đáng kể nguy cơ di căn xa trong nhiều ung thư.

#### *Các vùng hạch dẫn lưu bạch huyết và di căn*

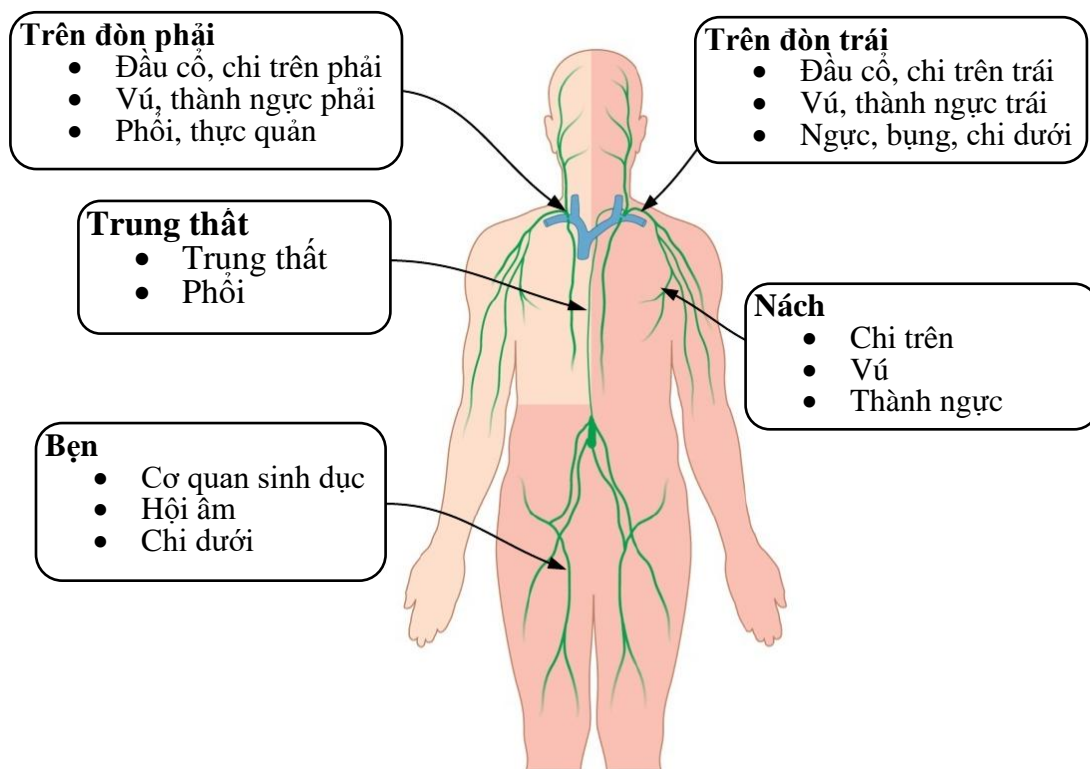
Ung thư vùng nào sẽ cho di căn hạch vùng tương ứng theo dẫn lưu bạch huyết (thường đi theo bó mạch tương ứng). Ví dụ: ung thư vú di căn hạch nách và hạch vú trong, ung thư cổ tử cung di căn hạch chậu, ung thư phổi di căn hạch trung thất,...

Một trong những hạch di căn hay gặp nhất trong ung thư là di căn hạch trên đòn trái, còn gọi là hạch Virchow hay hạch Troisier. Đây là trạm sau cùng của ống ngực trước khi đổ vào tĩnh mạch dưới đòn trái. Ống ngực dẫn lưu bạch huyết của toàn bộ các cơ quan dưới cơ hoành, ½ ngực trái, ½ vùng đầu và cổ trái, chi trên trái nên các tế bào ung thư từ các vùng này khi đi vào mạch bạch huyết sẽ được bạch huyết dẫn lưu và có khả năng đi vào ống ngực đến di căn hạch trên đòn trái. Một ý nghĩa lâm sàng rất quan trọng của di căn hạch trên đòn trái là một khi hạch này bị di căn, khả năng một số tế bào ung thư đã đi vào tĩnh mạch dưới đòn vào đại tuần hoàn và di căn theo đường máu là rất cao. Vì thế khi xếp giai đoạn một số loại ung thư, khi có di căn hạch trên đòn được xếp như là có di căn xa.

Xu hướng di căn hạch của một số loại ung thư: một số loại ung thư thường cho di căn hạch như melanôm ác, các ung thư xuất lớp biểu mô (carcimôm). Ngược lại, các ung thư xuất phát từ lớp trung mô (sarcôm) thì ít cho di căn hạch hơn.



Hình 6: Vùng dẫn lưu bạch huyết bởi ống ngực và ống bạch huyết phải



Hình 5: Vùng dẫn lưu bạch huyết và các hạch tương ứng

### 2.1.3. Di căn theo các xoang, hốc tự nhiên của cơ thể

1. Các ung thư phổi xâm lấn qua màng phổi tạng, rơi tế bào ung thư vào xoang màng phổi gây tràn dịch màng phổi, tạo thành nhiều nốt ung thư gieo rắc khắp màng phổi gặp trong ung thư phổi.
2. Các ung thư một số cơ quan trong ổ bụng như ung thư dạ dày, đại tràng có thể ăn lan xuyên qua lớp thanh mạc rồi làm rơi vãi tế bào ung thư vào xoang bụng. Ung thư buồng trứng xuất phát từ lớp biểu mô buồng trứng rất dễ gieo rắc vào phúc mạc gây báng bụng, các tế bào ác tính thường được bắt giữ bởi mạc nối lớn và gieo rắc xuống vùng chậu do trọng lực. Một số trường hợp ung thư đường tiêu hóa gieo rắc trong xoang phúc mạc và rơi xuống vùng chậu có thể tạo thành khối bướu gieo rắc ác tính ở vùng chậu có thể phát hiện qua thăm khám vùng chậu (gọi là khối gieo rắc Bloomberg). Các tế bào ung thư rơi vãi trong khoang phúc mạc sẽ được mạc nối lớn bắt giữ. Đây cũng là lý do tại sao khi phẫu thuật ung thư buồng trứng người ta thường lấy cả mạc nối lớn để lấy luôn các tế bào ung thư bị bắt giữ ở đây.
3. Các ung thư màng não và não có thể gieo rắc tế bào vào dịch não tủy. Các tế bào ung thư được gieo rắc có thể tạo thành các khối di căn dọc theo ống sống.
4. Một số hiếm ung thư vùng hốc miệng và hầu họng rơi vãi tế bào ung thư đi xa vào khí quản và phổi và phát triển ở các vị trí này mới này gây tắc nghẽn, viêm phổi.

### 2.2. Sinh học của di căn ung thư: Thuyết “hạt giống và đất”

Nhiều ung thư có con đường cơ học di căn giống nhau nhưng xu hướng cho di căn các cơ quan rất khác nhau. Các ung thư nằm trong vùng chậu tuy có con đường cơ học khá giống

nhau nhưng xu hướng di căn xa hoàn toàn khác nhau (ví dụ: ung thư tuyến tiền liệt thường di căn xa đến xương, ung thư bàng quang ít cho di căn xa, nếu có thường đến phổi). Ngay cả ung thư xuất phát từ cùng một cơ quan nhưng loại giải phẫu bệnh khác nhau có thể có xu hướng di căn xa đến những cơ quan khác nhau. Trên lâm sàng, một số loại ung thư có xu hướng di căn xa đến các cơ quan chuyên biệt. Nếu chỉ đơn thuần dựa trên thuyết cơ học của di căn ung thư thì không thể giải thích được.

Các ung thư khác nhau có xu hướng di căn xa khác nhau, một ung thư có thể cho di căn đến nhiều cơ quan: ung thư vú thường nhất là di căn xương, phổi và não. Ung thư đại tràng có xu hướng di căn gan. Ung thư tuyến tiền liệt chủ yếu di căn xương. Sarcôm và carcinôm tế bào gai có xu hướng di căn phổi. Mêlanôm ác có thể di căn nhiều nội tạng khác nhau. Vào năm 1889, Stephen Paget đề xuất giả thuyết “hạt giống và đất” để giải thích xu hướng này. Theo thuyết này, xu hướng các ung thư khác nhau hình thành các ổ di căn tại các cơ quan chuyên biệt khác nhau là do bởi sự phụ thuộc vào hạt giống (tế bào ung thư) và đất (cơ quan xa bị di căn). Các con đường cơ học giúp mang các tế bào bướu đến cơ quan xa nhưng không đồng nghĩa là hình thành được khối di căn ở các cơ quan này. Muốn hình thành được các khối di căn thì các tế bào này phải thích nghi, tồn tại và phát triển được ở các cơ quan xa. Thực tế, vì môi trường ở cơ quan xa nơi các tế bào bướu di căn đến có sự khác biệt đáng kể với môi trường nguyên phát ban đầu của bướu.

Có nhiều giải thích cho sự thích nghi giữa tế bào bướu và vì môi trường mới nơi các tế bào bướu di căn tới. Một giải thích cho xu hướng di căn là một loại mô đặc biệt cung cấp môi trường thuận lợi cho một số loại tế bào ung thư. Gan là vị trí thuận cho các di căn vì là vị trí có rất nhiều yếu tố tăng trưởng. Ung thư tuyến tiền liệt có xu hướng di căn xương vì mô xương sản xuất một yếu tố tăng trưởng đặc biệt thuận lợi cho tế bào ung thư tuyến tiền liệt.

Các tế bào ung thư di căn đến môi trường mới sẽ dễ phát triển thành khối di căn hơn nếu có sự tương đồng giữa vì môi trường nơi bướu xuất phát và vì môi trường nơi di căn. Tương tự, khối di căn dễ dàng hình thành hơn nếu có sự tương đồng về nguồn gốc xuất phát mô của các tế bào ung thư là các đột biến gen liên quan di căn xa trong tế bào bướu.

### **2.3. Mô hình động về sinh học phân tử của xâm lấn và di căn**

Các nghiên cứu hiện nay cho thấy quá trình xâm lấn và di căn xa có liên quan đến các thay đổi sinh học, nhất là các đột biến gen diễn ra trong bướu. Trong quá trình tăng trưởng bướu nguyên phát, quá trình xâm lấn và quá trình di căn đều có những đột biến gen tương ứng để các tế bào bướu có những khả năng thích ứng với từng giai đoạn.

Trong giai đoạn tăng trưởng bướu nguyên phát, đó là sự đột biến gen có lợi cho các *chức năng sinh bướu gọi là gen sinh bướu (tumorigenic genes)* bao gồm tự tăng sinh, khả năng tự làm mới, kháng với các tín hiệu ức chế, khả năng di động và xâm lấn, khả năng sinh mạch. Tất cả các đặc tính trên đều được xem như là đặc điểm chính của ung thư. Nhiều chức năng sinh bướu cũng cần thiết cho tế bào di căn, nên các đặc tính này cũng là điều kiện cần nhưng không đủ cho di căn.

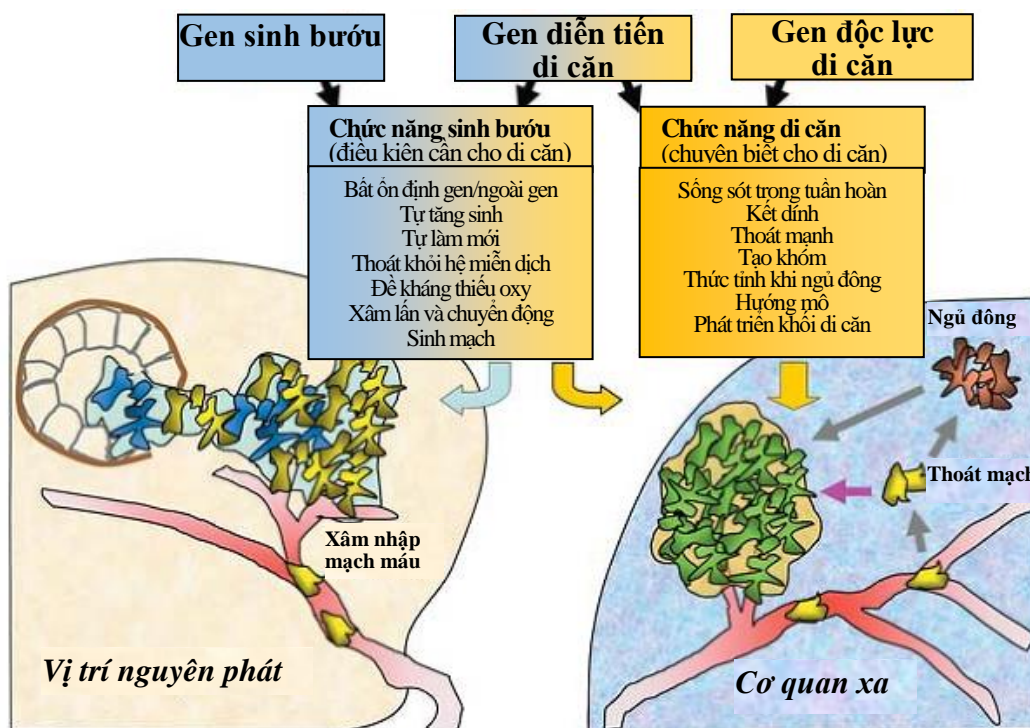
Những chức năng chuyên biệt cho di căn là những chức năng hoạt động trong các tế bào bướu sau khi xâm lấn vào thành mạch giúp các tế bào bướu có khả năng kết dính, xâm nhập và tạo khối di căn tại cơ quan xa. Các chức năng này gồm khả năng sống sót trong vòng tuần hoàn, kết dính vào các tế bào máu hay nội mạc mạch máu, thoát mạch vào cơ quan xa,

thích ứng với vi môi trường mới, và phát triển đặc hiệu ở cơ quan xa. Những gen cung cấp chức năng di căn là *gen chuyên biệt cho di căn xa*, bao gồm 2 nhóm: nhóm *gen tiến triển di căn* (*metastasis progression genes*) và *gen độc lực di căn* (*metastasis virulence genes*). Những *gen tiến triển di căn* lúc đầu cũng có chức năng sinh bướu dưới áp lực chọn lọc tại vị trí bướu nguyên phát sau đó có thêm các chức năng chuyên biệt cho di căn. Những *gen độc lực di căn* được lựa chọn bởi áp lực của cơ quan xa, tương tự như gen di truyền di căn nhưng thiếu chức năng sinh bướu vì thế không có vai trò trong hình thành bướu nguyên phát. Các gen độc lực di căn có vai trò quan trọng giúp các tế bào di căn thoát khỏi tình trạng tiềm tàng hay ngủ đông.

Trong mô hình động này, gen được phân tầng thành *gen sinh bướu*, *gen di truyền di căn* và *gen độc lực di căn*. Sự lựa chọn của gen sinh bướu trong quá trình tăng trưởng bướu nguyên phát cung cấp điều kiện tiên quyết cho di căn xa sau này. Một số yếu tố trong các gen được lựa chọn thực hiện chức năng sinh bướu đặc biệt có thể tạo ra các gen cũng thực hiện chức năng di căn chuyên biệt dẫn đến xu hướng di căn xa sớm. Sự chọn lọc xa hơn những chức năng chuyên biệt di căn chính yếu sau khi các tế bào di căn đã tạo cụm có thể làm thay đổi thêm tính chất di căn qua việc có thêm các gen độc lực di căn.

Xu hướng di căn được định hình từ áp lực chọn lọc của môi trường tại chỗ trong đó sự thiếu oxy, các tế bào miễn dịch, và các tế bào mô đệm có vai trò quan trọng. Các đột biến tiếp theo giúp các tế bào bướu được dung nạp bởi các đại thực bào và các nguyên bào sợi. Kết tiếp xảy ra sự sinh mạch máu, sinh mạch bạch huyết, và sự xâm lấn theo hướng hóa hướng động (chemotactic). Xâm nhập lòng mạch giúp các tế bào bướu đi vào trong mạch máu và bắt đầu cho dòng thác di căn. Những tế bào bướu lưu thông trong vòng tuần hoàn cần chịu đựng được các áp lực cơ học và độc tính gây ra qua trung gian tế bào mới sống sót. Sự thoát mạch của những tế bào bướu lưu thông trong tuần hoàn ở các vị trí nào được quyết định bởi các kiểu tuần hoàn, các lực cơ học, và nồng độ hóa hướng động. Vi môi trường ở cơ quan xa quyết định sự phát triển của các tế bào bướu thoát mạch. Nếu vi môi trường quen thuộc và phù hợp có thể cho phép các tế bào này phát triển. Nếu vi môi trường ở những vị trí di căn không quen thuộc với các tế bào di căn sẽ hạn chế sự tạo khóm đầy đủ, làm cho các di căn này sẽ ngủ yên (ngủ đông). Dưới những áp lực chọn lọc chuyên biệt ở cơ quan xa mới này làm cho các tế bào di căn có thể tiếp tục có thêm những đột biến. Nếu thành công, tạo khối di căn sẽ xảy ra. Điều này có nghĩa là các tế bào bướu khi mới đi đến cơ quan khác thường chỉ ở tình trạng “ngủ đông” mà chưa thành khối di căn xa. Chỉ đến khi nào các tế bào ung thư di căn đến tích lũy đủ những đột biến cần thiết thì mới phát triển được thành khối di căn.

Về lâm sàng, nhiều bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật cắt bướu nguyên phát nhưng tại thời điểm này, không phát hiện được các di căn vi thể. Nhiều khi cần có một thời gian tiềm ẩn rất dài trước khi các di căn này phát triển xuất hiện trên lâm sàng. Khả năng của bướu thích ứng với các tín hiệu phát triển mới ở cơ quan mới có thể sẽ quyết định tái phát xa (di căn) xuất hiện nhanh hay chậm. Các khối di căn xa có thể phát triển và phát triển như thế nào ở cơ quan xa minh họa cho thuyết “hạt giống và đất”.



Hình 6: Mô hình lồng ghép của di căn xa

**Bảng: Các kiểu di căn theo vị trí ung thư nguyên phát**

<b>Loại ung thư</b>	<b>Vị trí di căn</b>
Ung thư vú	Thường gặp nhất là xương, phổi, màng phổi và gan; ít gặp hơn là di căn não và thượng thận. Bướu có thụ thể Estrogen dương tính có xu hướng di căn xương, thụ thể Estrogen âm tính di căn mạnh hơn vào các tạng.
Ung thư phổi	Hai loại ung thư phổi thường gặp nhất có kiểu di căn xa khác nhau. Ung thư phổi tế bào nhỏ lan tràn đến nhiều cơ quan bao gồm gan, não, thượng thận, tụy, phổi đối bên, và xương. Ung thư phổi không tế bào nhỏ thường di căn phổi đối bên, não, và cũng di căn thượng thân, gan, xương.
Ung thư tuyến tiền liệt	Đại đa số là di xương, tạo ra những sang thương tạo cốt bào trong hốc xương, lấp đầy các hốc xương bằng tạo khoáng, không giống như di căn xương gây hủy xương của ung thư vú.
Ung thư tụy	Xâm lấn và di căn mạnh vào gan, phổi và mô xung quanh.
Ung thư đại tràng	Hệ thống tuần hoàn cửa làm ung thư đại tràng có xu hướng di căn gan, ngoài ra lan vào phúc mạc, nhưng cũng có thể di căn phổi.
UT buồng trứng	Bong tróc ra và gieo rắc vào khoang phúc mạc.
Sarcôm	Có nhiều loại sarcôm; nguồn gốc trung mô; chủ yếu di căn đến phổi.
Bướu mô đệm thần kinh (Glioma)	Những bướu não này hiếm khi di căn đến các cơ quan khác, chủ yếu xâm lấn hệ thần kinh trung ương.
Bướu nguyên bào thần kinh	Bướu nhi khoa xuất phát từ mô thần kinh của tuyến thượng thận. Di căn xương, gan, phổi, đôi lúc tự thoái triển.



### 2.3. Hậu quả của di căn

Hiện nay, di căn xa là nguyên chính gây tử vong trong ung thư. Di căn phổi gây suy hô hấp, di căn gan gây suy gan, di căn não gây tăng áp lực nội sọ, tụt não là những nguyên nhân quan trọng gây tử vong trong ung thư.

Một số di căn tuy không trực tiếp gây tử vong nhưng ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống, gây suy mòn, suy kiệt dẫn đến tử vong ở bệnh nhân ung thư như di căn xương gây đau nhức, cản trở vận động, liệt chi, chèn ép tủy gây tổn thương tủy sống, gieo rắc trong xoang bụng gây báng bụng ngày càng tăng cũng dẫn đến suy mòn, suy kiệt.

Di căn hạch cũng là nguyên nhân thất bại điều trị, gây triệu chứng và gây tử vong quan trọng. di căn hạch có thể gây đau nhức do chèn ép thần kinh kế cận, gây tắc nghẽn và phù bạch huyết (di căn hạch bẹn, hạch chậu, cạnh động mạch chủ bụng có thể gây phù chân, di căn hạch nách to có thể gây phù tay). Di căn hạch bẹn còn nguy cơ vỡ ra da, xâm lấn bó mạch đùi gây chảy máu, dẫn đến tử vong.

Di căn hạch bẹn là nguyên nhân thất bại chính và gây tử vong trong các ung thư sinh dục ngoài như ung thư dương vật, âm hộ, ung thư da chi dưới. Di căn hạch cạnh động mạch chủ bụng là nguyên nhân gây thất bại điều trị và gây tử vong trong ung thư vùng chậu như ung thư cổ tử cung, nội mạc tử cung, buồng trứng, bàng quang, trực tràng.

Trên phương diện lâm sàng, các tiến bộ hiện nay giúp có thể điều trị tốt các tổn thương tại chỗ, tại vùng bằng phẫu trị và xạ trị. Ung thư di căn là một vấn đề khác biệt vì các tế bào ung thư đã lan tràn nhiều nơi, có thể tồn tại trong một thời gian dài trước khi xuất đầu lộ diện trên lâm sàng, các phương tiện tại chỗ tại vùng không giúp ích nhiều trong các trường hợp này, còn hóa trị dù có rất nhiều tiến bộ trong thời gian gần đây nhưng thường không đủ sức để tiêu diệt tất cả các tế bào ung thư trong cơ thể nên thất bại điều trị thường xảy ra.

### KẾT LUẬN

Xâm lấn và di căn là những đặc tính quan trọng nhất của ung thư. Xâm lấn là sự xâm nhiễm trực tiếp của mô bướu vào mô lân cận. Di căn là *sự tăng trưởng* của một ung thư ở vị trí khác và cách xa vị trí nguyên phát. Sự hình thành khối di căn tùy thuộc và yếu tố cơ học và đặc biệt là yếu tố sinh học. Chính sự xâm lấn và di căn gây các triệu chứng của ung thư và là nguyên nhân chính dẫn đến biến chứng và tử vong do ung thư nếu không điều trị.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Chấn Hùng. Diễn tiến tự nhiên của bệnh ung thư trong “*Ung thư học lâm sàng*”, xuất bản lần thứ hai năm 1986, tập 1, trang 79-112.
2. Almeida CA., Barry SA. Tumor formation, growth, and metastasis in “*Cancer: Basic Science and Clinical Aspects*”, 1<sup>st</sup> edition 2010, page 94-114.
3. Krakhmal NV., Zavyalova MV., Denisov EV., et al. Cancer Invasion: Patterns and Mechanisms. *Acta Naturae* 2015; 7(2): 17-28.
4. Jiang WG., Sanders AJ., Katoh M., et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Seminar in Cancer Biology* 2015; 35: 5244-5275.
5. Minn A., Massagua J. Invasion and Metastasis in “*Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*”, 8<sup>th</sup> edition 2008; V1: 118-134.