Ung Thư TTL & Các Con Đường Định Đoạt

Biên Soạn: Hà Cẩm Thu, Trần Ngọc Tuấn, ĐV SHPT, BV ĐK Gia Đình, ĐN, Việt Nam.

I. Các Gene Trong Các Con Đường Chính Liên Quan Đến Ung Thư:

Các gene liên quan đến các con đường sinh học trong ung thư tuyến tiền liệt như: tăng sinh tế bào, tiến triển chu kỳ tế bào, đáp ứng miễn dịch, cấu trúc tế bào, sự kết dính và di chuyển của tế bào sẽ được đề cập ở đây. Những gene này trùng lặp rất nhiều với các gene thường được sử dụng trong các xét nghiệm đánh giá tiến triển ung thư như Decipher Prostate (danh sách chính xác 22 gene của Decipher là thông tin độc quyền).

1.1. Tăng Sinh Tế Bào & Tiến Triển Chu Kỳ Tế Bào

Gene	Chức Năng
MYC	Điều hòa tăng trưởng và tăng sinh tế bào
CCND1 (Cyclin D1)	Thúc đẩy chu kỳ tế bào từ pha G1 sang S
CDK4 / CDK6	Kinase phụ thuộc Cyclin - kiểm soát chu kỳ tế bào
E2F1	Yếu tố phiên mã thúc đẩy tiến triển chu kỳ tế bào
MKI67 (Ki-67)	Marker chỉ điểm tăng sinh
FOXM1	Điều hòa các gene liên quan đến chu kỳ tế bào
TPX2	Lắp ráp vi ống - liên quan đến quá trình phân bào
CDC20	Kiểm soát điểm kiểm tra chu kỳ tế bào - tăng cao trong ung thư tuyến tiền liệt

---

1.2. Đáp Ứng Miễn Dịch / Vi Môi Trường Khối U

Gene	Chức Năng
CD274 (PD-L1)	Điều hòa điểm kiểm soát miễn dịch
CTLA4	Phân tử điểm kiểm soát miễn dịch
CXCL9 / CXCL10	Chemokine thu hút tế bào miễn dịch
IFNG (Interferon gamma)	Điều hòa miễn dịch quan trọng

Gene	Chức Năng
IL6 / IL8	Cytokine gây viêm
STAT1	Tín hiệu miễn dịch - đáp ứng của interferon

1.3. Cấu Trúc Tế Bào, Sự Kết Dính & Di Chuyển

Gene	Chức Năng
CDH1 (E-Cadherin)	Gắn kết tế bào - tế bào
VIM (Vimentin)	Marker của quá trình chuyển dạng biểu mô - trung mô (EMT)
ZEB1 / SNAI1	Yếu tố phiên mã EMT (di chuyển/xâm nhập)
MMP2 / MMP9	Metalloproteinase phá hủy chất nền ngoại bào
FN1 (Fibronectin)	Glycoprotein ECM thúc đẩy di chuyển tế bào
SNAI2 (Slug)	Yếu tố phiên mã EMT

1.4. Các Gene Quan Trọng Khác Thường Gặp Trong Ung Thư Tuyến Tiền Liệt

Gene	Chức Năng
AR (Androgen Receptor)	Yếu tố điều hòa chính trong ung thư tuyến tiền liệt
PTEN	Gene ức chế khối u (thường bị mất)
TP53	Gene ức chế khối u (đột biến phổ biến)
ERG	Thường tái sắp xếp trong ung thư tuyến tiền liệt (hợp nhất TMPRSS2-ERG)
KLK3 (PSA)	Marker đặc hiệu tuyến tiền liệt (dùng trong xét nghiệm PSA)
NKX3-1	Gene ức chế khối u đặc hiệu tuyến tiền liệt

Ghi chú:

- Nhiều panel gene ung thư tuyến tiền liệt (như Decipher) lựa chọn một nhóm nhỏ các gene này hoặc gene liên quan dựa trên biểu hiện gene, không chỉ dựa vào đột biến riêng lẻ.

- Các gene của Decipher được chọn lọc bằng machine learning nhằm tối đa hóa khả năng dự đoán nguy cơ di căn — có thể bao gồm các gene như trên hoặc các gene khác ít được biết đến nhưng có giá trị dự đoán cao.
- Một số nghiên cứu (như Erho và cộng sự, 2013, European Urology) mô tả các nhóm gene trong Decipher, nhưng không luôn công bố đầy đủ danh sách gene.

Tóm tắt:

→ Các gene này đóng vai trò:

- Yếu tố điều khiển cốt lõi sinh học ung thư tuyến tiền liệt
- Chỉ điểm mức độ ác tính của khối u
- Điều hòa các con đường quan trọng được nhắm mục tiêu trong các bộ phân tích biểu hiện gene như Decipher

---

II. So Sánh Các Gene dùng Trong Decipher/Oncotype/Prolaris

Các xét nghiệm gen ung thư tuyến tiền liệt — như Decipher® Prostate của Veracyte, Oncotype DX® Prostate của Exact Sciences và Prolaris® của Myriad Genetics — sử dụng phân tích biểu hiện gene để hỗ trợ quyết định điều trị.

Decipher® Prostate (Veracyte):

- Bộ gene: Gồm 22 gene được phát triển dựa trên phân tích transcriptome RNA toàn bộ và machine learning. Danh sách gene cụ thể là độc quyền. Xét nghiệm đánh giá nguy cơ di căn trong 5 năm, hỗ trợ lập kế hoạch điều trị cá thể hóa.

Oncotype DX® Prostate (Exact Sciences):

- Bộ gene: Gồm 17 gene, bao gồm 12 gene liên quan ung thư và 5 gene tham chiếu. Thành phần cụ thể là độc quyền. Xét nghiệm đánh giá biểu hiện các gene này để dự đoán mức độ ác tính của ung thư tuyến tiền liệt và định hướng điều trị.

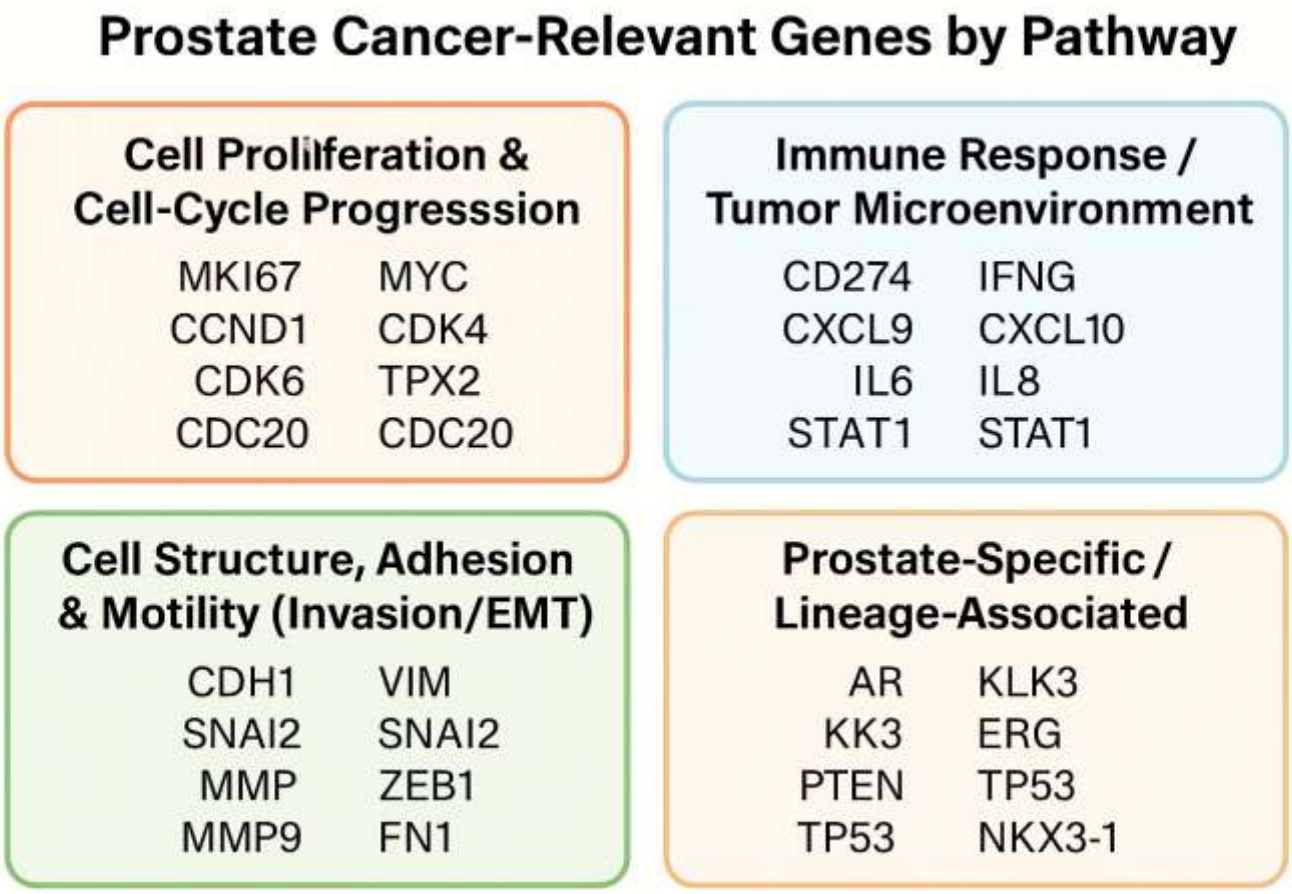
Prolaris® (Myriad Genetics):

- Bộ gene: Tập trung vào các gene liên quan đến tiến triển chu kỳ tế bào (CCP), đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát phân chia và tăng sinh tế bào. Xét nghiệm kết hợp điểm số CCP với các yếu tố lâm sàng - bệnh lý như PSA và Gleason để đưa ra đánh giá nguy cơ toàn diện, hỗ trợ lựa chọn giữa theo dõi tích cực và điều trị triệt để.

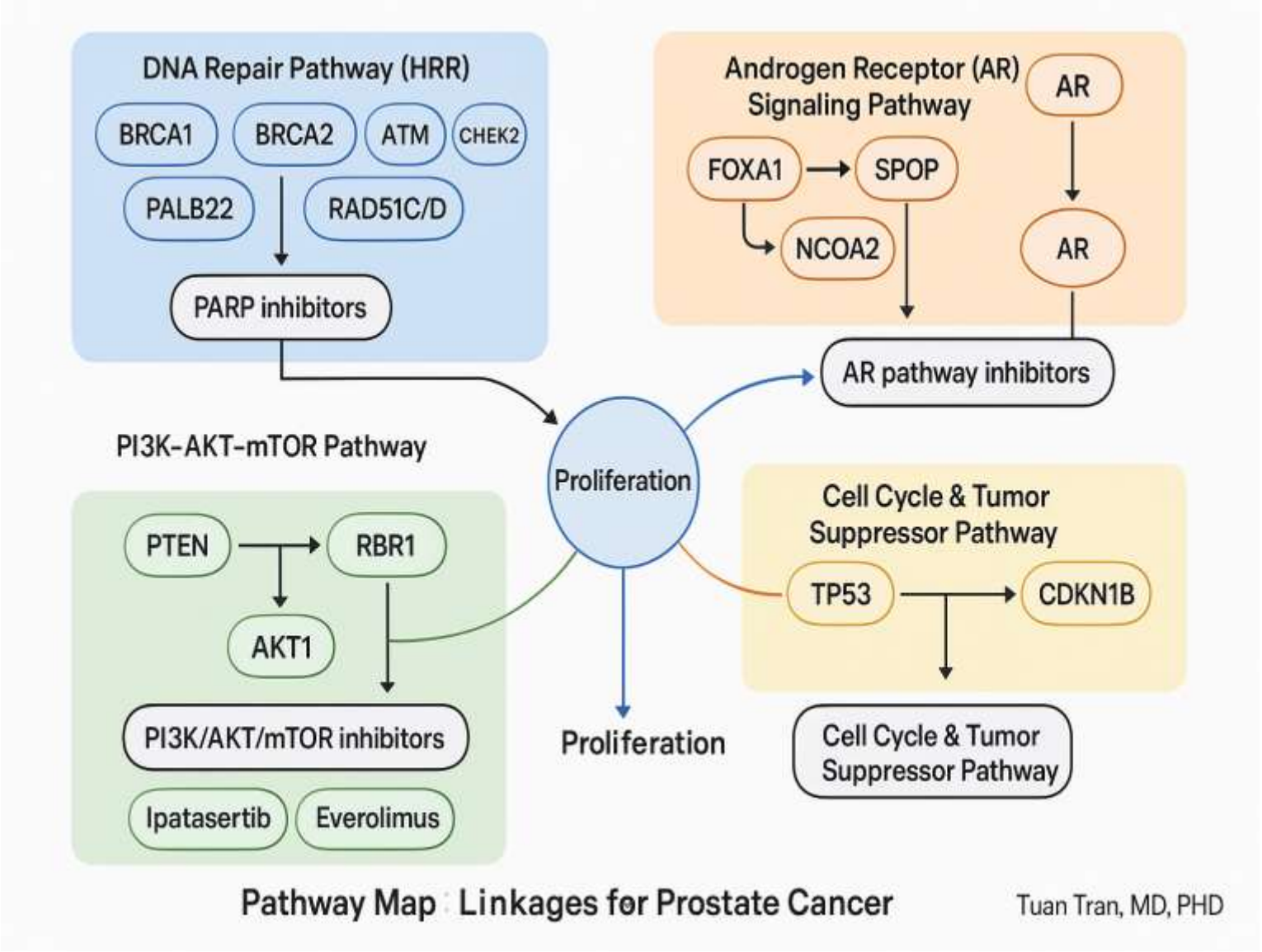
Tóm lại:

Mặc dù cả ba xét nghiệm đều nhằm mục đích hỗ trợ điều trị ung thư tuyến tiền liệt thông qua phân tích biểu hiện gene, nhưng các bộ gene và phương pháp luận của chúng khác nhau. Decipher và Oncotype DX giữ bí mật danh sách gene, trong khi Prolaris nhấn mạnh các gene tiến triển chu kỳ tế bào kết hợp với các chỉ số lâm sàng truyền thống.

III. Sơ Đồ Thị Giác (Visual Map) Các Gene Này



IV. Sơ Đồ Con Đường (Pathway Map) Về Mối Liên Kết và Tương Tác Giữa Các Gene



V. Các gene là đích tác động của thuốc hiện có hoặc đang thử

Phân nhóm các gene liên quan, đặc biệt nhấn mạnh những gene hiện đang là đích tác động của các thuốc đã được FDA phê duyệt hoặc đang trong các thử nghiệm lâm sàng.

5.1. Các gene trong UTTTL & những liệu pháp nhắm đích

GENE	CON ĐƯỜNG (Pathway)	TÁC ĐỘNG BỞI	GHI CHÚ
Thụ Thể Androgen (Androgen Receptor)	Tín hiệu nội tiết tố	FDA đã phê duyệt (Enzalutamide, Apalutamide, Abiraterone)	Đích tác động điều trị trung tâm trong UTTTL (Prostate Cancer)
MYC	Tăng sinh / Phiên mã	Đang nghiên cứu	Chưa có thuốc ức chế MYC trực tiếp được FDA phê duyệt
PTEN	Gene ức chế khối u	Ức chế PI3K/AKT. Thử nghiệm (trial)	Mất PTEN → hoạt hoá con đường PI3K/AKT; tác động bởi Ipatasertib
CDK4 / CDK6	Chu kỳ tế bào	Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib	Đã phê duyệt ở ung thư khác, đang thử nghiệm ở UTTTL.
CCND1 (Cyclin D1)	Chu kỳ tế bào	Các Chất ức chế CDK (Thử Nghiệm)	Tác động gián tiếp qua các chất ức chế CDK4/6
TP53	Gene ức chế khối u	Thử nghiệm (Phục hồi chức năng, gây chết chọn lọc)	Khó nhắm đích trực tiếp; thuốc ức chế MDM2 đang thử nghiệm
PD-L1 (CD274)	Kiểm soát miễn dịch	Atezolizumab, Durvalumab, và Pembrolizumab (FDA đã phê duyệt)	Ức chế PD-L1 đang được nghiên cứu trong UTTTL
CXCL9 / CXCL10	Đáp ứng miễn dịch	Điều hoà miễn dịch (thử nghiệm)	tác động vào môi trường miễn dịch
IL6 / IL8	Viêm	Kháng thể đơn dòng kháng IL6	Đang nghiên cứu
AKT1	Đường PI3K/AKT	Capivasertib (FDA đã duyệt ở UT khác)	Các thuốc ức chế AKT đang thử nghiệm trong UTTTL
CTLA4	Kiểm soát miễn dịch	Ipilimumab (FDA đã phê duyệt)	Thường dùng cùng với ức chế PD-1
MMP9	Tái cấu trúc mô ngoại bào	Thử nghiệm (Ức chế MMP)	Chưa có thuốc MMP được phê duyệt do độc tính. Thử Nghiệm.
ERG	Nhân tố phiên mã	Thử nghiệm (Kết hợp thuốc ức chế PARP)	Chưa có thuốc ức chế ERG trực tiếp

5.2. Các thuốc đã được FDA phê duyệt dùng trong UTTTL

Thuốc	Đích tác động	Ghi chú
Enzalutamide (CRPC)	Kháng thụ thể androgen (AR)	Điều trị UTTTL kháng thiến
Abiraterone	Ức chế CYP17	Ngăn chặn sản xuất androgen
Apalutamide	Kháng thụ thể androgen (AR)	CRPC không di căn
Darolutamide	Kháng thụ thể androgen (AR)	CRPC có di căn
Olaparib	Ức chế PARP	Duyệt cho PCa có đột biến BRCA

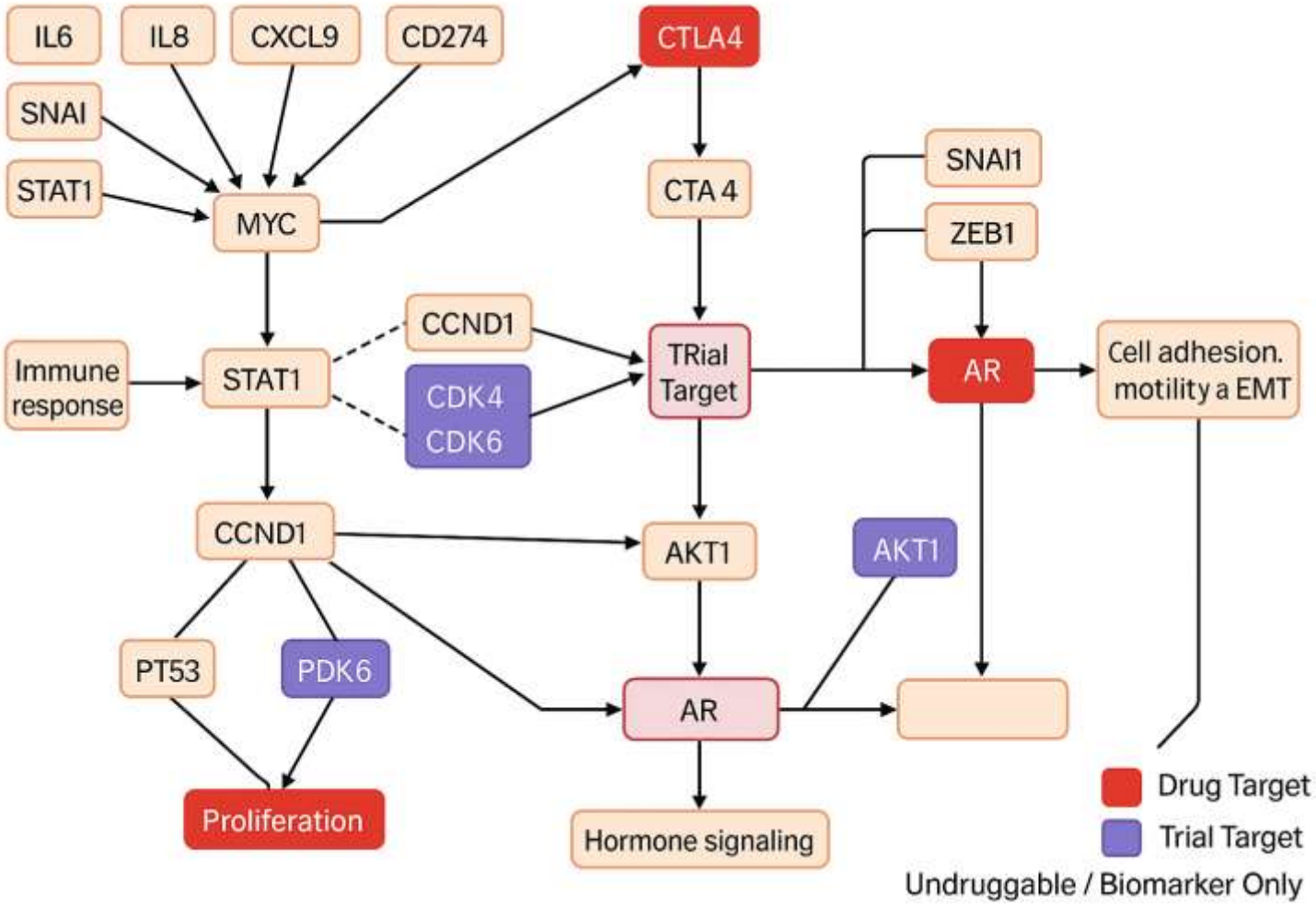
Rucaparib	Ức chế PARP	PCa thiếu hụt sửa chữa DNA

VI. Sơ đồ pathway làm rõ:

→ Mục Tiêu Thuốc (drug targets)

→ Đang thử (trials)

→ Chưa có thuốc, chỉ là biomarker



VII. Kết luận

Các xét nghiệm di truyền học trong ung thư tuyến tiền liệt như **Decipher**, **Oncotype DX** và **Prolaris** dựa trên các bộ gene đặc trưng khác nhau, phản ánh các con đường sinh học quan trọng như **tăng sinh tế bào**, **điều hòa chu kỳ tế bào**, **đáp ứng miễn dịch**, **kết dính tế bào**, và **khả năng di chuyển của tế bào**. Mặc dù các bộ gene này khác nhau, nhưng chúng đều hội tụ vào những con đường cốt lõi đóng vai trò quan trọng trong tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt.

Việc lập bản đồ các gene này giúp làm nổi bật các cơ hội điều trị quan trọng. Một số gene hiện đã là mục tiêu của các thuốc được FDA chấp thuận (ví dụ: **AR**, **PARP**, **CDK4/6**, **PD-L1**), trong khi những gene khác vẫn đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng (ví dụ: chất ức chế **AKT**, **IL6**, **PI3K**). Một số gene như **MYC** hoặc **ERG** vẫn còn khó để nhắm mục tiêu trực tiếp, nhưng mang lại tiềm năng cho các chiến lược điều trị trong tương lai.

Việc tích hợp phân tích biểu hiện gene với bản đồ con đường sinh học không chỉ giúp cá nhân hóa các quyết định điều trị mà còn xác định các mục tiêu có thể can thiệp được, định hình xu hướng mới của **ung thư học chính xác** trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

VIII. Tài Liệu Tham Khảo:

1. Ross, A. E., Johnson, M. H., Yousefi, K., et al. (2016). Tissue-based Genomics Augments Post-prostatectomy Risk Stratification in a Natural History Cohort of Intermediate- and High-risk Men. *European Urology*, 69(1), 157–165. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.042
2. Cullen, J., Rosner, I. L., Brand, T. C., et al. (2015). A Biopsy-based 17-gene Genomic Prostate Score Predicts Recurrence after Radical Prostatectomy and Adverse Surgical Pathology in a Racially Diverse Population of Men with Clinically Low- and Intermediate-risk Prostate Cancer. *European Urology*, 68(1), 123–131. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.018
3. Cuzick, J., Swanson, G. P., Fisher, G., et al. (2011). Prognostic Value of an RNA Expression Signature Derived from Cell Cycle Proliferation Genes in Patients with Prostate Cancer: A Retrospective Study. *The Lancet Oncology*, 12(3), 245–255. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70295-3
4. Veracyte, Inc. Decipher Prostate Genomic Classifier. [Accessed April 2025] https://www.veracyte.com/decipher-prostate
5. Exact Sciences. Oncotype DX Genomic Prostate Score Test. [Accessed April 2025] https://www.exactsciences.com/oncotype-dx/prostate-cancer
6. Myriad Genetics. Prolaris Prostate Cancer Test. [Accessed April 2025] https://myriad.com/genetic-tests/prolaris-prostate-tumor-test
7. de Bono, J., Mateo, J., Fizazi, K., et al. (2020). Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091–2102. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440
8. Antonarakis, E. S., et al. (2019). Prostate Cancer Genomics: Implications for Clinical Practice. *European Urology*, 75(4), 733–745. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.030