

Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG BỆNH UNG THƯ

Hoàng Thị Bích Ngọc¹

TÓM TẮT

Y học cá thể hóa là một tiến bộ trong y học với các nguyên tắc điều trị: “Đúng người bệnh, đúng thuốc, đúng liều, và vào đúng thời điểm”. Y học cá thể hóa liên quan đến việc xác định di truyền, thông tin di truyền và các biểu hiện lâm sàng cho phép dự đoán chính xác về tính nhạy cảm của người sẽ phát triển bệnh, quá trình của bệnh, và đáp ứng của người bệnh khi điều trị.

Có nhiều kỹ thuật: Chụp X-quang, siêu âm, CT scan, MRI, PET- CT, các chỉ số ung thư... để chẩn đoán ung thư và các giai đoạn của bệnh. Các khái niệm về “chẩn đoán đồng hành”, theo đó các xét nghiệm phân tử có thể đo nồng độ của các protein, gen, hoặc đột biến cụ thể, được sử dụng để phân tầng tình trạng bệnh, để dự đoán sự phát triển bệnh cũng như để cung cấp một liệu pháp hiệu quả cao đối với từng bệnh nhân ung thư. Cùng với liệu pháp điều trị nhắm đích, y học cá nhân hóa trong ung thư đang ngày càng phổ biến và phát triển.

Có nhiều kỹ thuật: điện tâm đồ, các chỉ dấu sinh học, siêu âm nội mạch, CT scan... để chẩn đoán bệnh tim mạch và các giai đoạn của bệnh. Việc phát hiện các thay đổi hệ gen giúp chẩn đoán các nguy cơ và tiên lượng bệnh. Trong lĩnh vực pharmacogenetic và pharmacogenomic, với việc phát hiện các đột biến gen, các đa hình nucleotid đơn (SNPs) và các biến thể số lượng bản sao (VNVs) của bệnh nhân bệnh tim mạch giúp việc lựa chọn thuốc thích hợp và hiệu quả cũng như để chọn liều điều trị phù hợp tránh hiệu ứng quá mức của các loại thuốc.

Y học cá thể hóa cung cấp các phương tiện để dự đoán, nhằm ngăn ngừa, và điều trị bệnh, cho phép tiên lượng, điều trị nhắm đích... để đẩy mạnh việc theo dõi sức khỏe, chăm sóc sức khỏe trước cho cá thể và cộng đồng.

Y học cá thể hóa góp phần vào sự phát triển việc quản lý sức khỏe, đặc biệt là trong lĩnh vực bệnh tim mạch. Trong tương lai, nó sẽ ảnh hưởng đến toàn bộ cảnh quan của hệ thống chăm sóc sức khỏe.

Từ khóa: Y học cá thể hóa, ung thư

ABSTRACT

PERSONALIZED MEDICINE IN CANCER

Hoang Thi Bich Ngoc¹

Personalized medicine is a progress in medicine with the treatment principles: “The right patients with the right drug, the right dose, and the right time”. Personalized medicine involved identifying genetic, genomic and clinical manifestation that allowed accurate predictions of person that might develop disease, progressive disease, and their response to treatment.

1. Chủ tịch Hội Hóa Sinh Y học Việt Nam

- Ngày nhận bài (received): 19/7/2015; Ngày phản biện (revised):
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện:
- Người phản hồi (Corresponding author): Hoàng Thị Bích Ngọc
- Email: hoangbichngoc.hs@gmail.com

There are many techniques: X-ray, ultrasound, CT scan, MRI, PET CT, cancer markers,... for diagnosis of cancer and of disease stages. The notion of "companion diagnostics", whereby molecular tests that measure levels of proteins, genes, or specific mutations are used for stratifying disease status, to predict disease development as well as to provide a highly specific therapy for an individual's cancer. Along with the targeting therapy, personalized medicine in cancer development is increasingly widespread.

There are many techniques, such as: ECG, biomarkers, intravascular ultrasound, CT scan... for diagnosis of cardiovascular disease and their stages. The detection of genome changing helps to diagnose the risk and prognosis. In the pharmacogenetic and pharmacogenomic domains, with the discovery of the gene mutations, simple nucleotide polymorphism (SNPs) and Copy- number variation (VNVs) of cardiovascular patients can get help to choose appropriate and effective medicines as well as appropriate therapeutic dose to avoid excessive effects of drugs.

Personalized medicine provides the means to predict, prevent, treat and cure diseases, it also enable prognostics, target therapy, promote longitudinal wellness and advance health care for the community.

Personalized medicine contributes to the evolution of health management practice, especially in cardiovascular diseases fields. In the future, it will affect the entire landscape of healthcare system.

Key word: Personalized medicine, cancer

Thuật ngữ "Y học cá thể hóa" thường được mô tả là: "Điều trị đúng bệnh nhân với đúng thuốc, đúng liều, vào đúng thời điểm." Điều này đối chiếu với Y học phương Đông không có gì mới, rất phù hợp với quan điểm "Biện chứng luận trị" của Y học cổ truyền. Các thầy thuốc Đông y luôn có quan điểm là chữa cho người bệnh chứ không chỉ là chữa bệnh. Ngày xưa đông y chẩn đoán dựa trên tứ chẩn: Vọng, văn, vấn, thiết và điều trị bệnh dựa theo bệnh tình, tuổi, giới, các yếu tố: hàn, nhiệt, hư, thực. Khi điều trị cắt thuốc cho từng người bệnh với các vị thuốc có tính: bổ, tả... Y học cá thể hóa trong y học hiện đại lại quay về với quan điểm của y học cổ truyền phương Đông nhưng dựa trên cơ sở hiện đại hơn, đó là cơ sở của di truyền với việc phát hiện các biến thể đa hình nucleotid đơn, các đột biến điểm, các biến thể số lượng gen để tiên đoán bệnh, chẩn đoán sớm trước triệu chứng. Bằng các kỹ thuật hiện đại để chẩn đoán xác định, phân tầng chi tiết để có hướng điều trị chính xác đạt hiệu quả cao.

I. KHÁI NIỆM CHUNG

Y học cá thể hóa là mô hình

- Chăm sóc sức khỏe, dự đoán tính nhạy cảm của từng cá thể với bệnh tật, cải thiện việc phát hiện

bệnh, ngăn chặn tiến triển của bệnh để đưa ra những quyết định y tế thích hợp

- Điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân vào đúng thời điểm bằng cách sử dụng các : Thử nghiệm y học cá nhân để chẩn đoán chính xác và để đạt tới liệu pháp điều trị thích hợp nhất với từng người bệnh để: đạt hiệu quả tối đa và Giảm thiểu các phản ứng bất lợi.

Cơ sở của Y học cá thể hóa dựa trên dữ liệu từ Dự án Bộ gen người và các kỹ thuật chẩn đoán như Hình thái học, Hóa mô miễn dịch, Hóa sinh, Sinh học phân tử và Di truyền [2].

1.1. Hệ gen (bộ gen) là kế hoạch chi tiết cho cơ thể mỗi người, được thể hiện trên khoảng 3 tỷ cặp base, khoảng 22.000 – 25.000 gen, chỉ chiếm khoảng 2% bộ gen, phần còn lại là vùng không mã hóa, được cho là có tác dụng điều hòa các chức năng của gen. Bộ gen người được tạo ra từ trình tự các mononucleotid như đã biết, nó chứa các dữ liệu cung cấp, hướng dẫn quá trình tạo thành các protein trong cơ thể. Trên đó có chứa các biến thể đa hình nucleotide đơn (single nucleotide polymorphism- SNPs) và các biến thể số lượng bản sao (Copy – number variations- CNVs).

1.1.1. Biến thể đa hình nucleotid đơn (SNP) tính

đến ngày 16/10/2014, có 12.736.897SNP trên bộ gen người đã được công bố). Các SNP có thể ở vùng không mã hóa gen, vùng mã hóa gen. Các SNPs ở vùng mã hóa có nhiều loại, các SNP gây ra sự thay đổi trên RNA thông tin và dẫn đến thay đổi acid amin trên chuỗi polypeptid còn được gọi là các đột biến điểm. Những thay đổi được tìm thấy có mối liên quan với sự nhạy cảm một số bệnh, có liên quan đến một số bệnh như bệnh đa polyp tuyến gia đình có đột biến ở c.1165 trên gen APC.

1.1.2. Biến thể số lượng bản sao (CNVs). Có khoảng 10 – 15 triệu CNVs, chiếm khoảng 13% trên DNA của bộ gen người. Độ dài một CNVs khoảng 1000 – 1.000.000 nu. Các biến thể này được tìm thấy gây nên sự nhạy cảm hoặc kháng với bệnh tật, ví dụ số bản sao của EGFR cao hơn ở người ung thư phổi không tế bào nhỏ [3].

1.2. Các kỹ thuật chẩn đoán

Trong ung thư, các thiết bị kỹ thuật chẩn đoán hình thái học ngày càng tiến bộ như X quang, siêu âm, nội soi, CT scane, MRI, Pet CT... Các xét nghiệm hóa mô miễn dịch, miễn dịch huỳnh quang lai tại chỗ (FISH), các xét nghiệm hóa sinh với việc xác định các dấu ấn sinh học giúp việc chẩn đoán xác định. Các kỹ thuật sinh học phân tử có thể dự đoán khả năng mắc bệnh giúp cho công tác dự phòng, cũng như có thể giúp việc chẩn đoán phân tầng chi tiết. Các kỹ thuật đó có thể chia thành các loại sau:

- **1.2.1. Genetic carrier tests:** (thử nghiệm mang gen di truyền) xác định người mang gen đột biến, thí dụ bệnh đa polyp tuyến gia đình.

- **1.2.2. Predictive tests:** xét nghiệm tiên đoán được thực hiện trên những người thừa hưởng đột biến di truyền. Thí dụ xét nghiệm **BRCA1, BRCA2** được thực hiện trên những phụ nữ trong gia đình ung thư vú.

- **1.2.3. Pre-symptomatic tests, xét nghiệm trước triệu chứng,** Tính chỉ số nguy cơ ROMA (dựa theo nồng độ hai chỉ tố khối u CA125 và HE4) để dự đoán nguy cơ ác tính của khối u phần phụ ở phụ nữ. Xác định hoạt độ Pepsinogen (PG) I và Tỷ lệ PG I/PG II trên những bệnh nhân viêm dạ dày thể teo (PG I và PG I/II nhiều khả năng là ung thư)

- **1.2.4. Diagnostic tests, sub-classify:** XN chẩn đoán, phân tầng chi tiết, dưới nhóm... Thí dụ dưới nhóm ung thư vú :Loại ung thư vú có xét nghiệm ER (+); PR (+) thì được điều trị bằng Hormon. Trong khi đó những bệnh nhân ung thư vú có sự tăng trưởng HER2 sẽ được điều trị bằng Trastuzumab [4].

II. Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG BỆNH UNG THƯ

Ung thư, căn bệnh hiểm nghèo vẫn tiếp tục phát triển rộng trên khắp thế giới, đặc biệt ở những nước đang phát triển. Dự tính từ nay đến năm 2030, mỗi năm sẽ có thêm 22 triệu trường hợp mới mắc bệnh. Con số này trong năm 2012 là 14 triệu. Theo thông tin từ Bộ Y tế Việt Nam và Tổ chức Y tế thế giới (WHO), hàng năm, Việt Nam có khoảng 150.000 -200.000 người mắc bệnh ung thư mới và khoảng 75.000 - 100.000 người tử vong vì căn bệnh này. Ung thư hiện nay đang là nguyên nhân thứ hai gây tử vong ở Việt Nam. Phần lớn các bệnh nhân ung thư ở Việt Nam (khoảng 70%) chỉ đến bệnh viện điều trị khi đã quá muộn, khiến cho cơ hội chữa khỏi bệnh rất thấp. Phát hiện sớm ung thư là điều rất cần thiết.

Cá thể hóa trong ung thư chính là việc giải quyết một cách triệt để các khâu: Tiên đoán khả năng, nguy cơ mắc bệnh bằng các xét nghiệm tiên đoán, xét nghiệm trước triệu chứng. Chẩn đoán phát hiện sớm bằng các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh với các máy móc hiện đại, các xét nghiệm Mô học, các biomarker. Chẩn đoán chính xác, phân tầng chi tiết bằng các kỹ thuật hóa mô miễn dịch, kỹ thuật huỳnh quang lai tại chỗ (FISH) kỹ thuật sinh học phân tử để định hướng điều trị phù hợp đạt hiệu quả tối ưu [1].

2.1. Những đóng góp của di truyền trong các bệnh ung thư

Nghiên cứu về bộ gen và các kỹ thuật thử nghiệm đã giúp nhiều cho công tác dự báo nguy cơ, chẩn đoán sớm, chẩn đoán phân tầng chi tiết giúp cho việc quyết định hướng điều trị. Đặc biệt với sự phát triển của các thuốc điều trị hướng đích các bệnh nhân ung thư là những người được thừa hưởng nhiều trong chiến lược y học cá thể hóa.

* Trong dự báo về di truyền

Sau sự thành công của dự án bộ gen người, các nghiên cứu về gen trong ung thư ngày càng phát triển. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy ung thư liên quan mật thiết đến di truyền: ung thư vú, ung thư đại tràng thể đa polyp tuyến gia đình. Xét nghiệm **BRCA1, BRCA2** cũng đã giúp nhiều người phòng chống ung thư vú.

* Trong chẩn đoán xác định và theo dõi khi điều trị

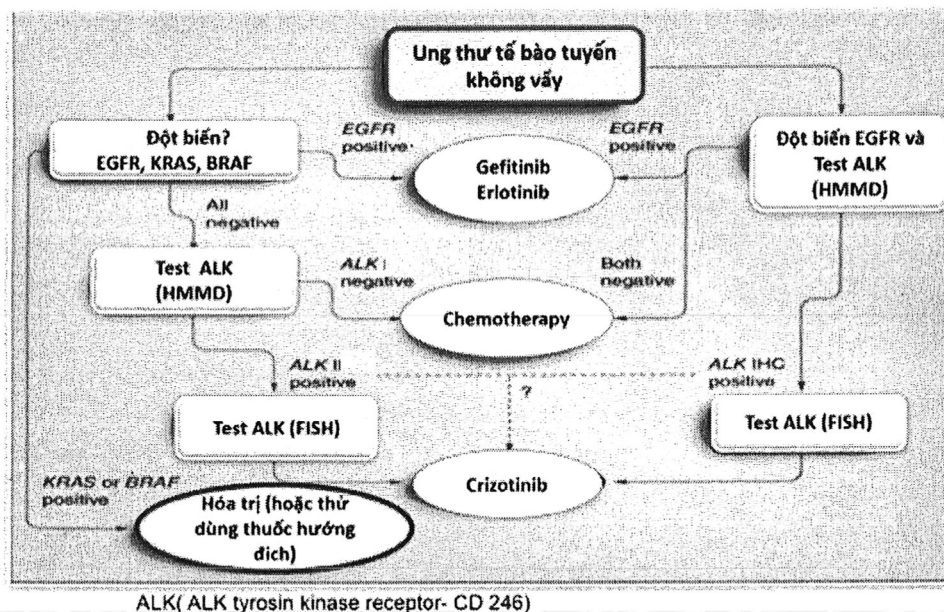
Ví dụ với ung thư phổi, dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng như Xquang, siêu âm, nội soi, CT, MRI, PET/CT. Các xét nghiệm hóa sinh CEA (Carcino Embryonic Antigen), CYFRA 21.1 (Cytokeratin-19 Fragments), SCC (Squamous Cell

Carcinoma Antigen), ProGRP (Prograstin releasing peptide), NSE (Neuron Specific Enolase)

ProGRP được coi là đặc hiệu hơn với Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN), CYFRA 21.1 được coi là đặc hiệu hơn với Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN).

* Chẩn đoán phân loại dưới nhóm của ung thư phổi không tế bào nhỏ. Bằng kỹ thuật sinh học phân tử, phát hiện các đột biến EGFR, đột biến KRAS. Bằng KT Hóa mô miễn dịch hoặc kỹ thuật huỳnh quang lai tại chỗ (FISH) để phát hiện đột biến ALK tyrosin kinase receptor (còn gọi là CD246)

2.2. Một quy trình chẩn đoán và điều trị UTPKTBN đã được nhiều nước thực hiện theo sơ đồ dưới đây.



ALK(ALK tyrosin kinase receptor- CD 246)

Hình 1. Quy trình chẩn đoán và điều trị hướng đích với UTPKTBN

Theo Keith M Kerr, Peh Sun Loo, Marianne C Nicolson

Các thuốc Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Crizotinib (Xalkori) ức chế Tyrosin Kinase theo cơ chế ngăn cản sự phosphoryl hóa tyrosin kinase. Tuy nhiên đây là sự ức chế hồi phục nên sau khoảng thời gian điều trị bệnh nhân thể hiện sự kháng thuốc. Afatinib (Gilotrif, Tovok) đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp nhận cùng với Erlotinib (Tarceva) trong điều trị UTPKTBN, là điều trị đầu tay cho bệnh nhân đột biến EGFR dương tính. Erlotinib liên kết hóa trị với cysteine

797 của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) vì vậy được khuyến dùng hơn Erlotinib

Việc nghiên cứu cơ chế phân tử của điều trị hướng đích, cùng với chiến lược Y học cá thể hóa đã đem lại nhiều hy vọng trong điều trị ung thư.

Với quan điểm có sự tồn tại tế bào gốc ung thư, các nghiên cứu về điều trị ung thư lại mở ra một hướng mới về vi môi trường tế bào ung thư. Đây sẽ là điểm yếu của tế bào ung thư, để một chiến lược mới điều trị ung thư nhắm tới trong tương lai [1].

III. KẾT LUẬN

Lợi thế cụ thể mà y học cá nhân đem lại cho bệnh nhân ung thư và bác sĩ lâm sàng bao gồm: Các quyết định y tế dựa trên nhiều thông tin hơn, can thiệp sớm hơn do được tiên đoán bệnh, chẩn đoán bệnh sớm. Với phương pháp điều trị hướng đích kết quả điều trị cao

hơn, giảm khả năng tác dụng phụ tiêu cực. Như vậy thì y học sẽ tập trung vào công tác phòng chống và dự đoán của bệnh chứ không phải là phản ứng với bệnh. Trong tương lai với sự phát triển của các kỹ thuật sinh học giá thành các xét nghiệm thuộc loại này giảm hơn, chi phí chăm sóc sức khỏe sẽ giảm hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bonter K, Desjardins C, Currier N, Pun J, Ashbury FD (2011), Personalised medicine in Canada: a survey of adoption and practice in oncology, cardiology and family medicine, *BMJ Open*, 1:e000110.
2. Chan IS, Ginsburg GS (2011), Personalized medicine: progress and promise, *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 12:217–244.
3. Hamburg MA, Collins FS (2010), The path to personalized medicine, *N Engl J Med*, 363:301–304.
4. Hudson TJ (2009), Personalized medicine: a transformative approach is needed, *CMAJ*, 180:911–913.