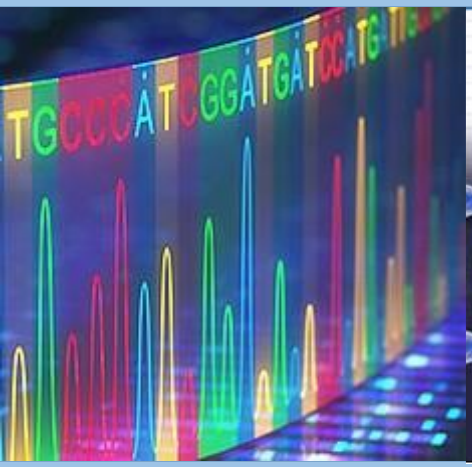
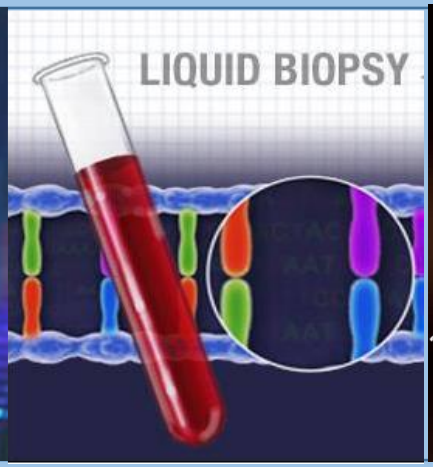
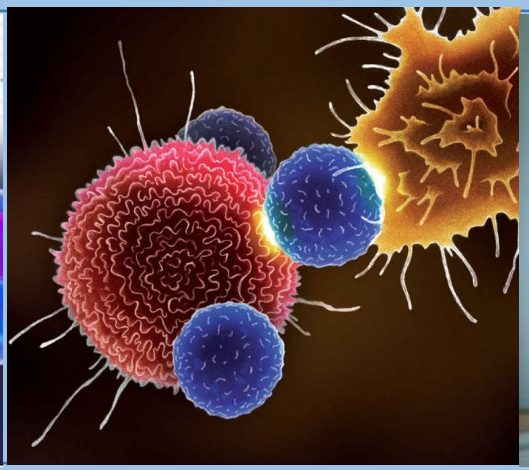
TIẾN BỘ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ 15 năm qua







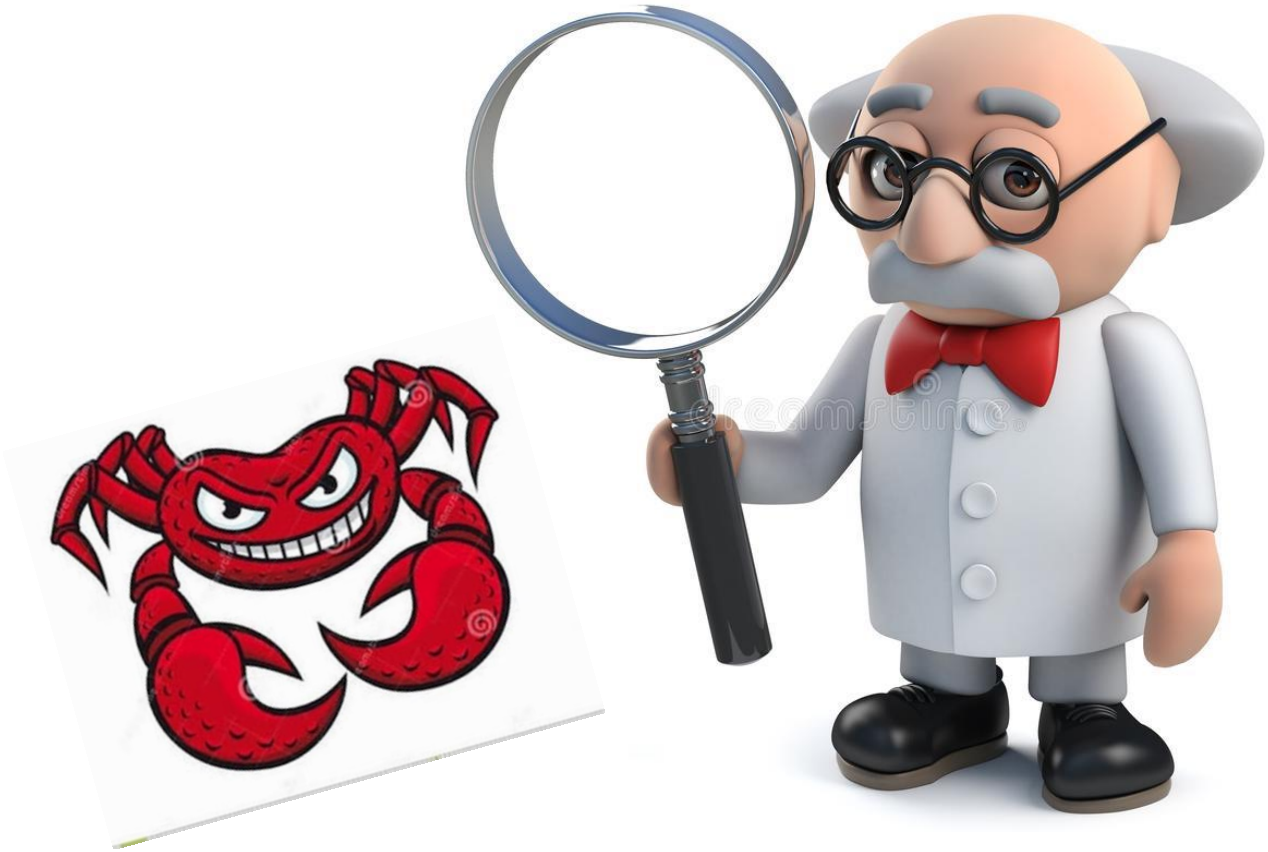
BS Cung Thị Tuyết Anh
Bộ môn Ung thư – ĐHYD TP HCM
Bệnh viện Ung Bướu TP HCM

Mở đầu

- 15 năm qua bùng nổ tiến bộ trong ngành UT:
  - Chẩn đoán,
  - Phát hiện sớm
  - Cải thiện tiên lượng của những bệnh UT khó trị hoặc ở giai đoạn di căn.

- Những tiến bộ này có được là nhờ những thành tựu trong công nghệ sinh học, di truyền học, sinh-tin học, công nghệ thông tin … và những đổi mới trong chiến lược điều trị đa mô thức.

Một số thành tựu tiêu biểu trong chẩn đoán và điều trị



Kỹ thuật giải trình tự gen hiện đại

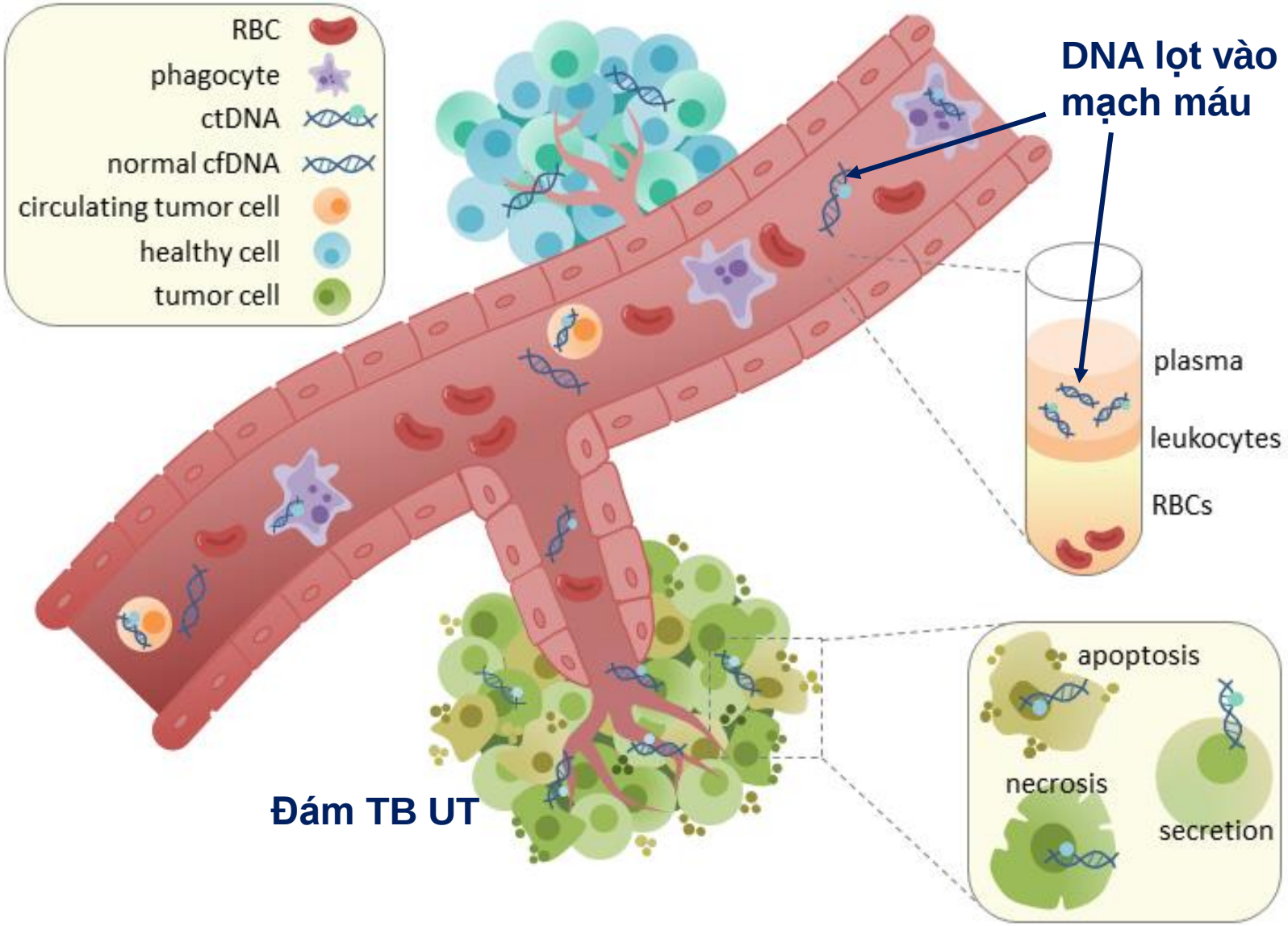
- Hệ gen người gồm > 3 tỉ nucleotide mang toàn bộ thông tin di truyền quyết định đến hình dáng, sức khỏe và sự phát triển của con người.
- Năm 2001: xây dựng cơ bản xong hệ gen chuẩn của người
- Chi phí > 3 tỉ USD, trong 15 năm.
- Là một trong các đột phá khoa học quan trọng nhất thế kỉ 21.

- Ngày nay, kỹ thuật giải trình tự gen mới cho phép đọc các đoạn DNA dài, thời gian nhanh chóng hơn và giảm giá thành nhiều lần
- Lợi ích: chẩn đoán và phân loại UT, khảo sát UT di truyền, cá thể hóa việc điều trị UT, tiến đến tầm soát UT

- Tháng 7/2019: Việt Nam công bố **Giải mã bộ gen người Việt** – (Ê-kíp TS Lê Sỹ Vinh, Khoa CNTT, Đại học Công nghệ, ĐHQGHN)

Kỹ thuật sinh thiết lỏng (Liquid biopsy)

- Là cách lấy mẫu để chẩn đoán bệnh UT, nhưng bệnh phẩm là chất dịch (máu, dịch não tủy, nước tiểu …)
- Nguyên lý: trong máu có thể tìm thấy TB UT (CTCs) hoặc DNA lưu hành trong máu (ctDNA) được phóng thích từ TB UT đã chết
- Tách chiết những đoạn DNA này và phân tích bằng các phương pháp:
  - NGS → để khảo sát di truyền hoặc chẩn đoán UT
  - PCR → để theo dõi sau điều trị bệnh UT



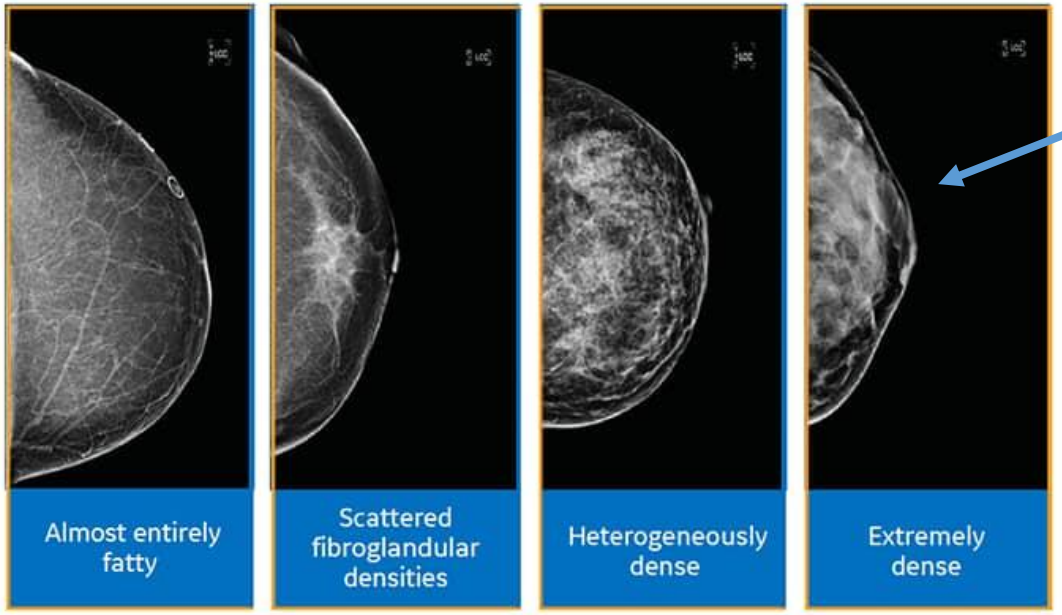
DNA phóng thích từ TB UT bị hoại tử hoặc chết theo lập trình

en.wikipedia.org/wiki/Circulating_tumor_DNA

Máy siêu âm vú tự động 3 chiều (ABUS)

- KT mới này cho ra hàng trăm hình ảnh lát cắt siêu âm vú từ nhiều góc độ.
- Đặc biệt ở phụ nữ có **mô vú dày**, nguy cơ UT vú cao, nhũ ảnh tầm soát dễ bỏ sót tổn thương.
- Quy trình siêu âm bằng ABUS dài từ 7-15 phút.
- Hình ảnh toàn bộ tuyến vú được lưu trữ
- Không phụ thuộc kỹ năng thao tác của BS/ KTV SA
- Hiện tại: ABUS + nhũ ảnh → độ đặc hiệu 97%, tăng gấp đôi số ca UT xâm lấn được phát hiện

www.itnonline.com/article/abus-future-breast-screening



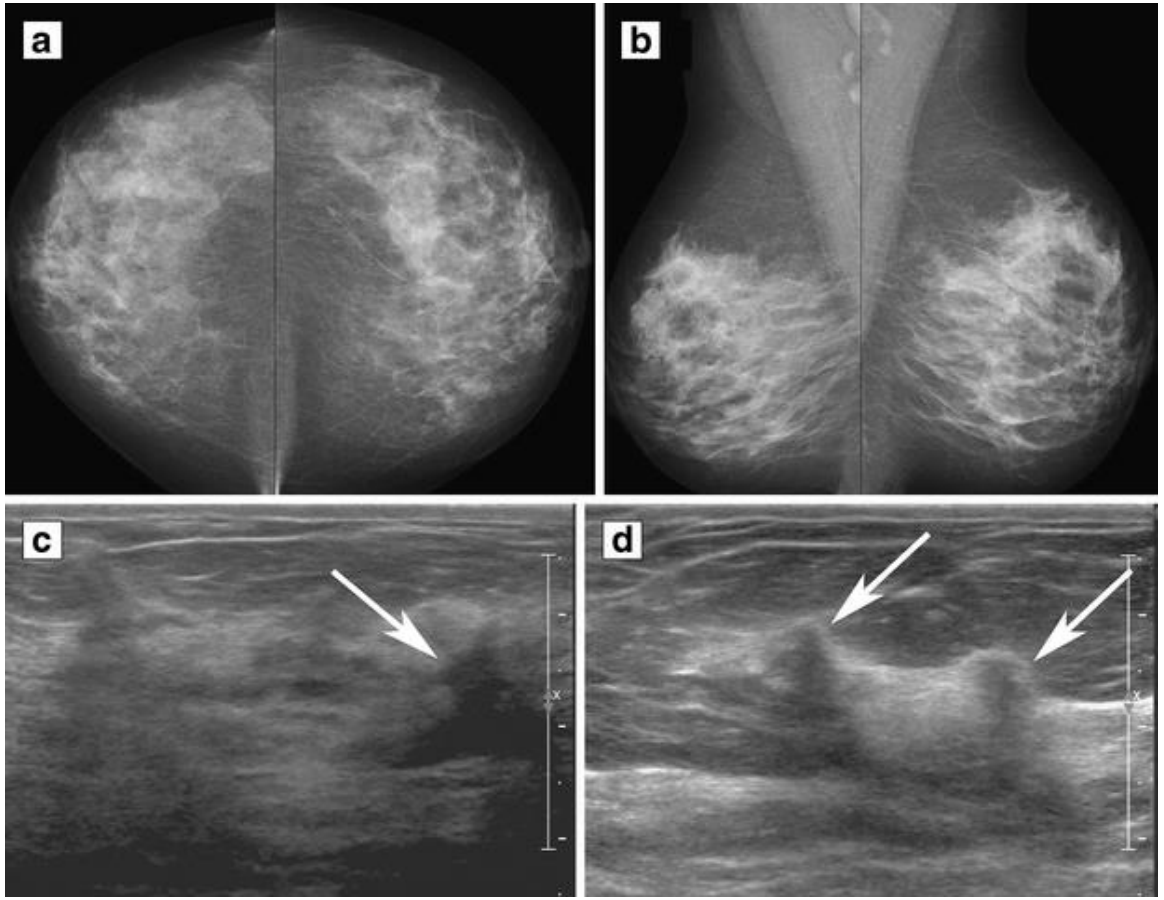
Hình nhũ ảnh:
mô vú dày đặc

Máy siêu âm vú
tự động 3 chiều

Nữ 54t, tầm soát UT vú

- **Nhũ ảnh**
  - a- CC
  - b- MLO

Mô vú dày không bất thường



- **ABUS cùng ngày với nhũ ảnh:**

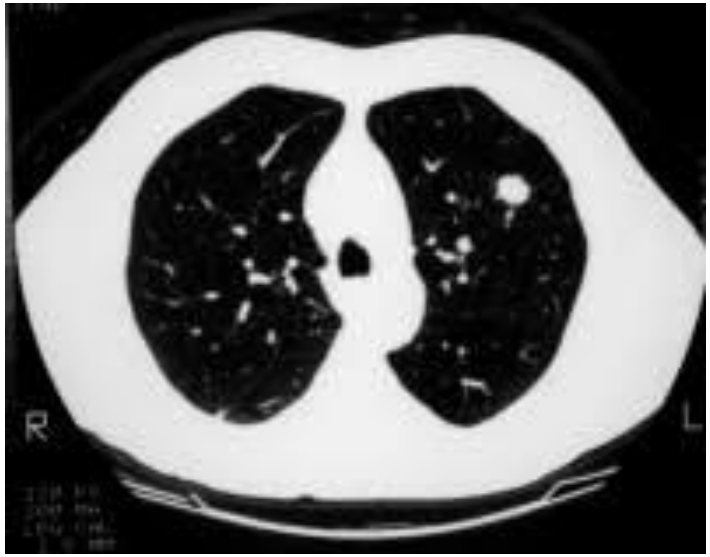
c- Vú P, 11g cách núm vú 6cm: tổn thương 7 mm carcinôm ống tuyến vú xâm lấn, G1, gđoạn I

d- Vú T, 12g cách núm vú 3 cm: tổn thương 1 cm, carcinôm tiểu thùy tại chỗ, G1.

Kevin Kelly, European Radiology, March 2010, Volume 20

Nội soi phế quản có hướng dẫn tọa độ trong điện-từ trường

- Cho tới nay, việc có được mẫu mô bướu phổi, hạch trung thất, để xét nghiệm GPB không phải luôn dễ dàng.



Video

https://www.youtube.com/watch?v=jZExBXDwYdk

Máy xạ trị hiện đại có hình ảnh hướng dẫn

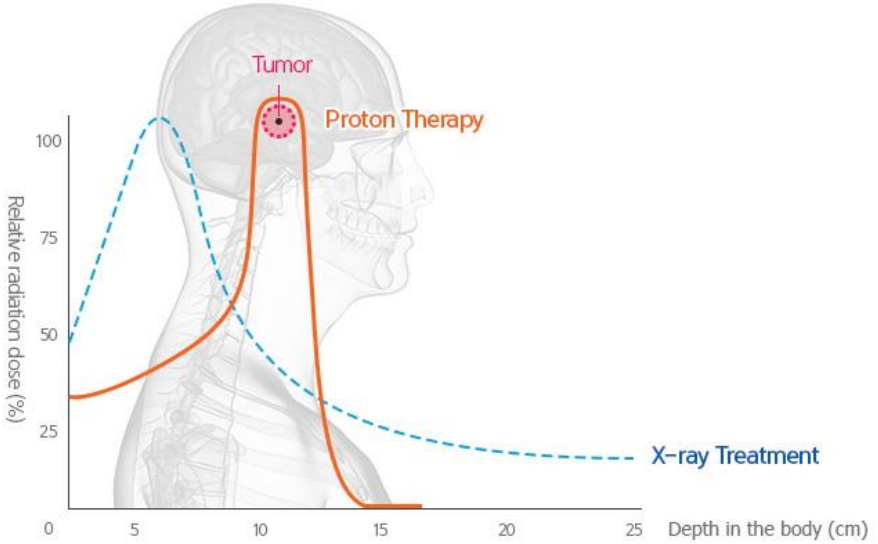
- **Image-guided radiation therapy (IGRT)** là ppháp xạ trị kết hợp hình ảnh XQ, CT hoặc MRI trong lúc xạ
- Giúp trường chiếu xạ tập trung tối ưu và chính xác vào thể tích đích **ngay trong lúc đang chiếu xạ**
- Đặc biệt cần thiết khi bướu di động theo nhịp thở
- Nhờ KT này liều xạ có thể tăng thêm → kiểm soát bướu tốt hơn
- Mô lành bị chiếu xạ rất ít → tránh biến chứng

Video

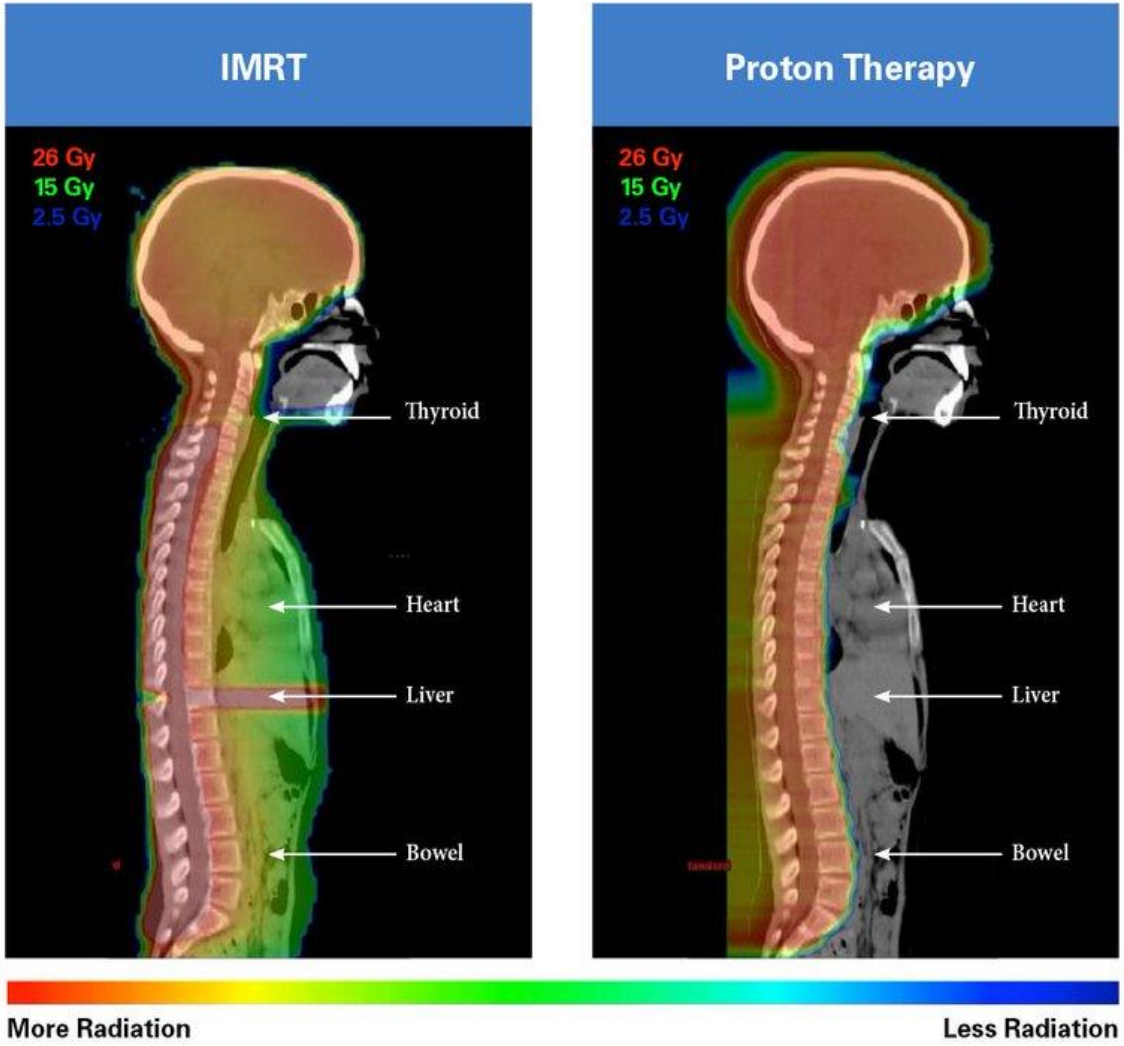
Xạ trị bằng chùm tia proton

Đặc điểm chùm tia **proton**:
- Khi xuyên vào mô, liều xạ rất thấp,
- Khi đến một độ sâu nhất định (vị trí khối bướu), liều xạ tăng lên rất cao,
- Khi ra khỏi vị trí bướu liều xạ giảm nhanh rồi biến mất

→ Mô lành quanh bướu không bị ảnh hưởng



Phòng máy xạ trị tia proton



Xạ trị não và ống tủy bằng tia proton cho bệnh nhi bị bướu nguyên bào tủy (medulloblastoma) tránh được 20 Gy liều xạ không cần thiết vào các cơ quan ở ngực và bụng, so với xạ trị Kỹ thuật IMRT với tia X

Phát triển thuốc nhắm đích (Targeted therapy)

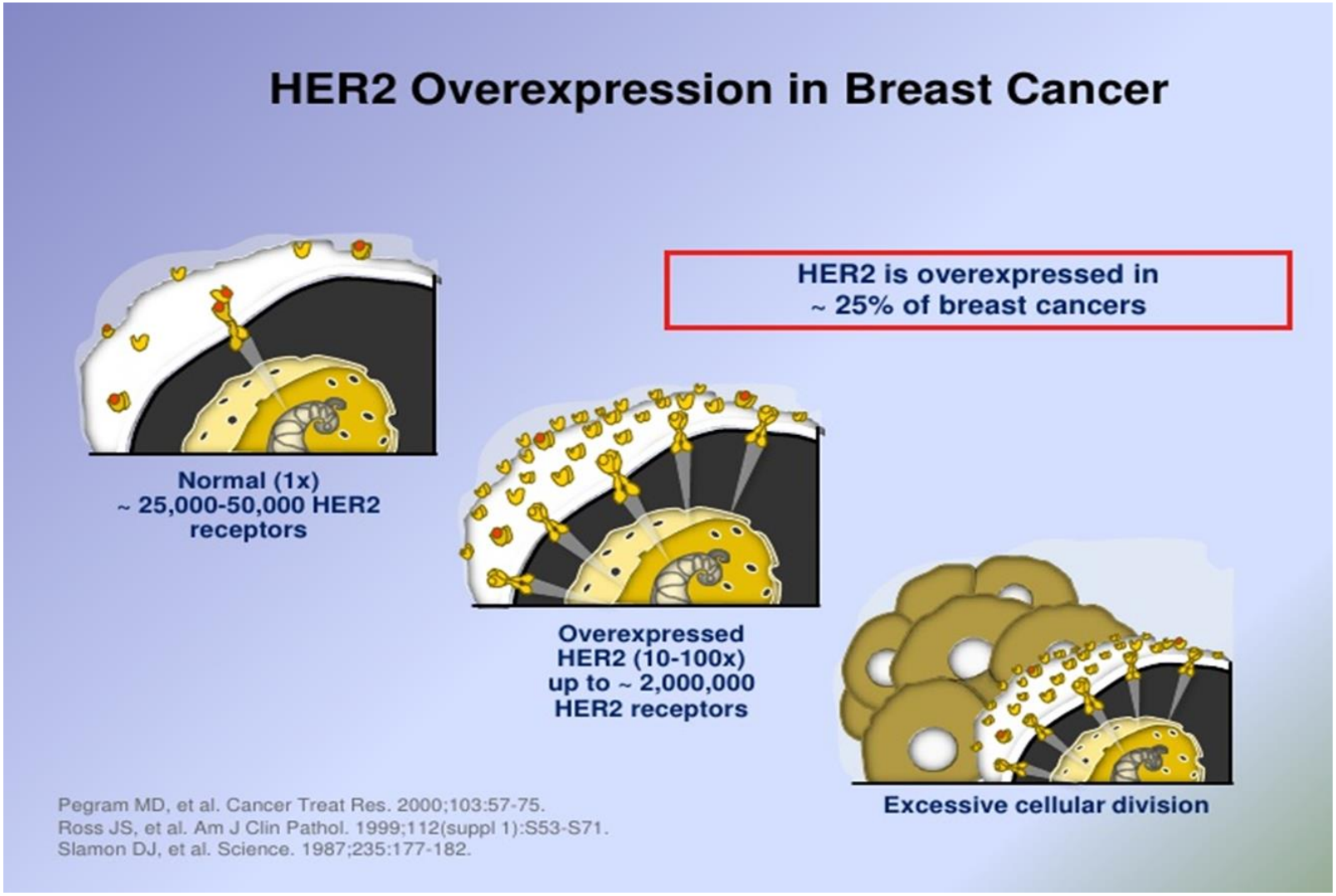
1- Tìm ra cơ chế sinh ung và những **đột biến gen chủ đạo**

2- Tìm ra các **đích phân tử đặc hiệu**, giữ vai trò quan trọng trong việc phân chia, sinh sản của TB UT

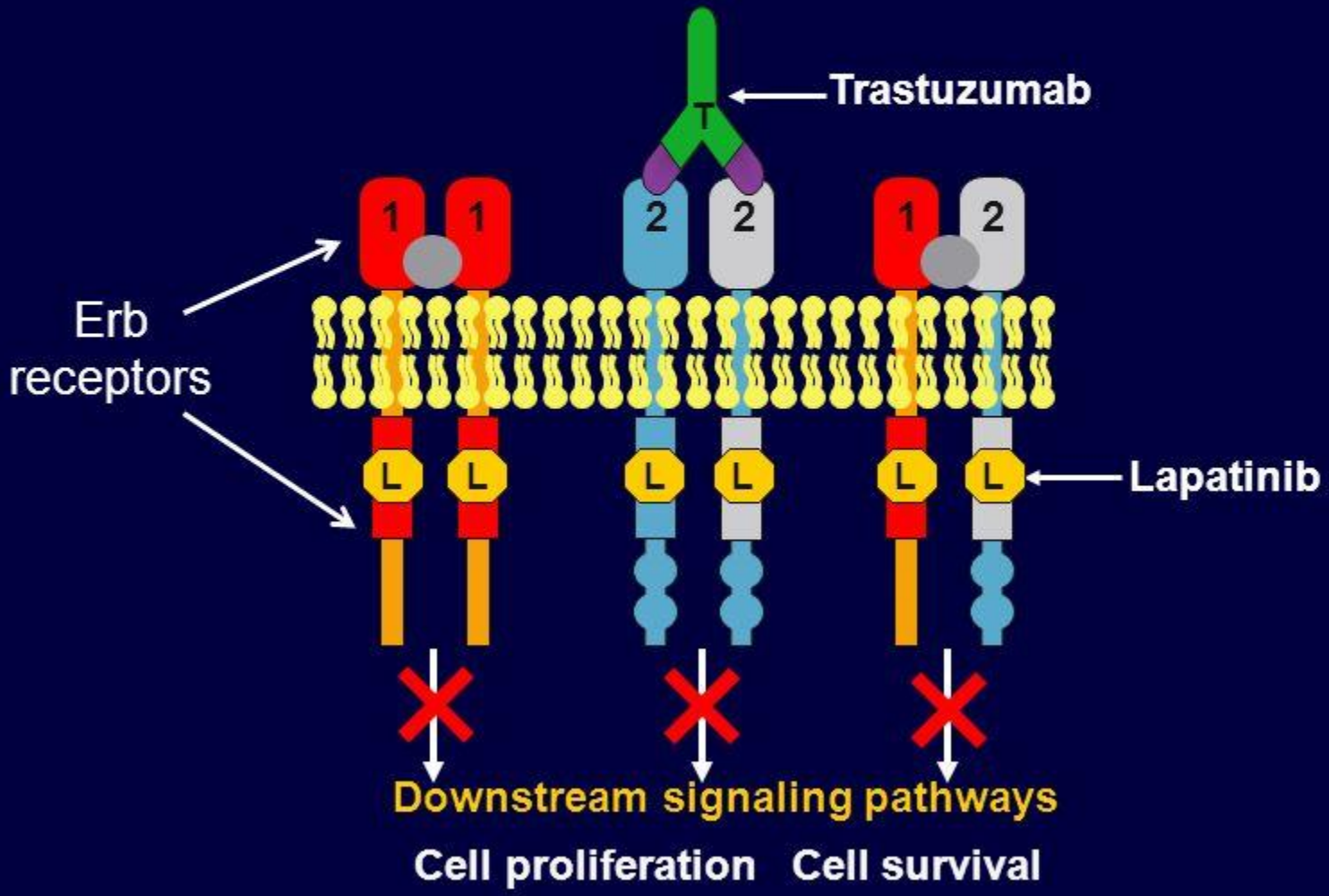
3- Nghiên cứu sáng chế thuốc nhắm vào các phân tử đích theo nguyên lý **kháng thể đơn dòng**

4- Thiết kế và thực hiện nghiên cứu **thử nghiệm lâm sàng**

Tại sao gọi là nhắm đích?
Vì các phân tử đích này tập trung rất nhiều ở TB bướu



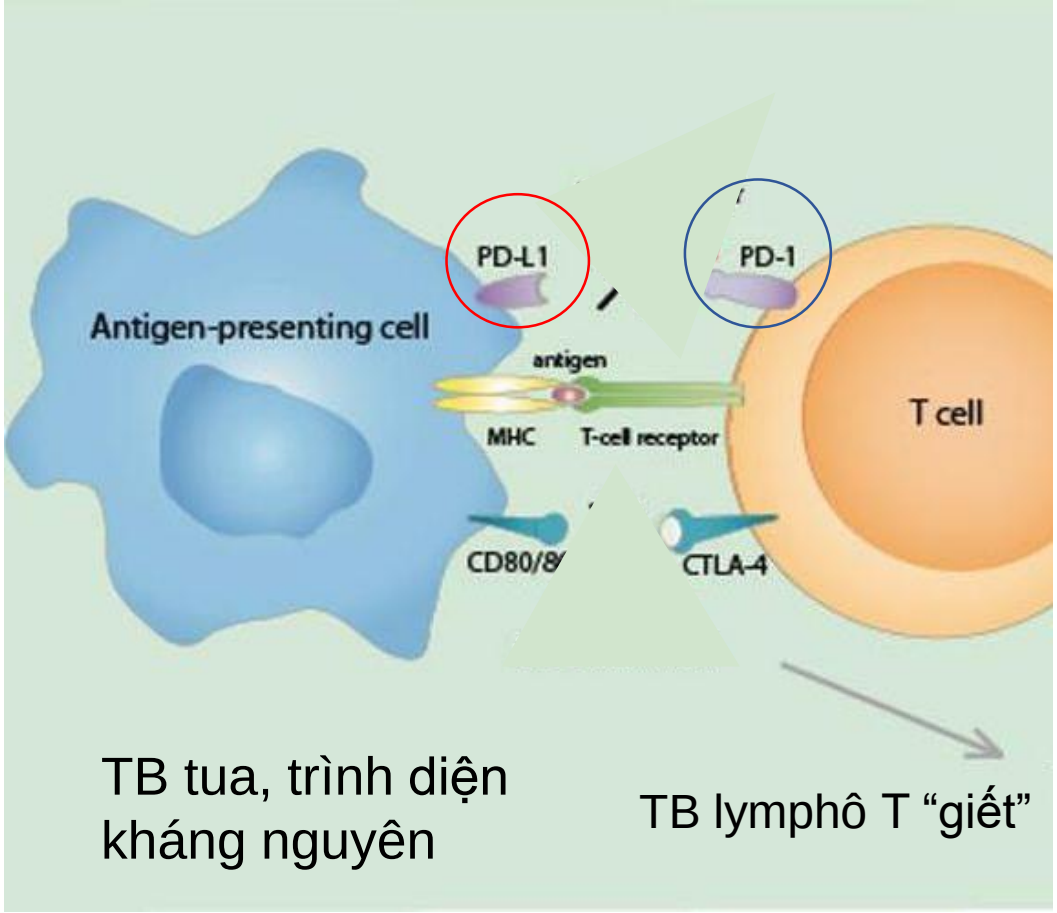
Mechanism of Action of Lapatinib Compared to Trastuzumab



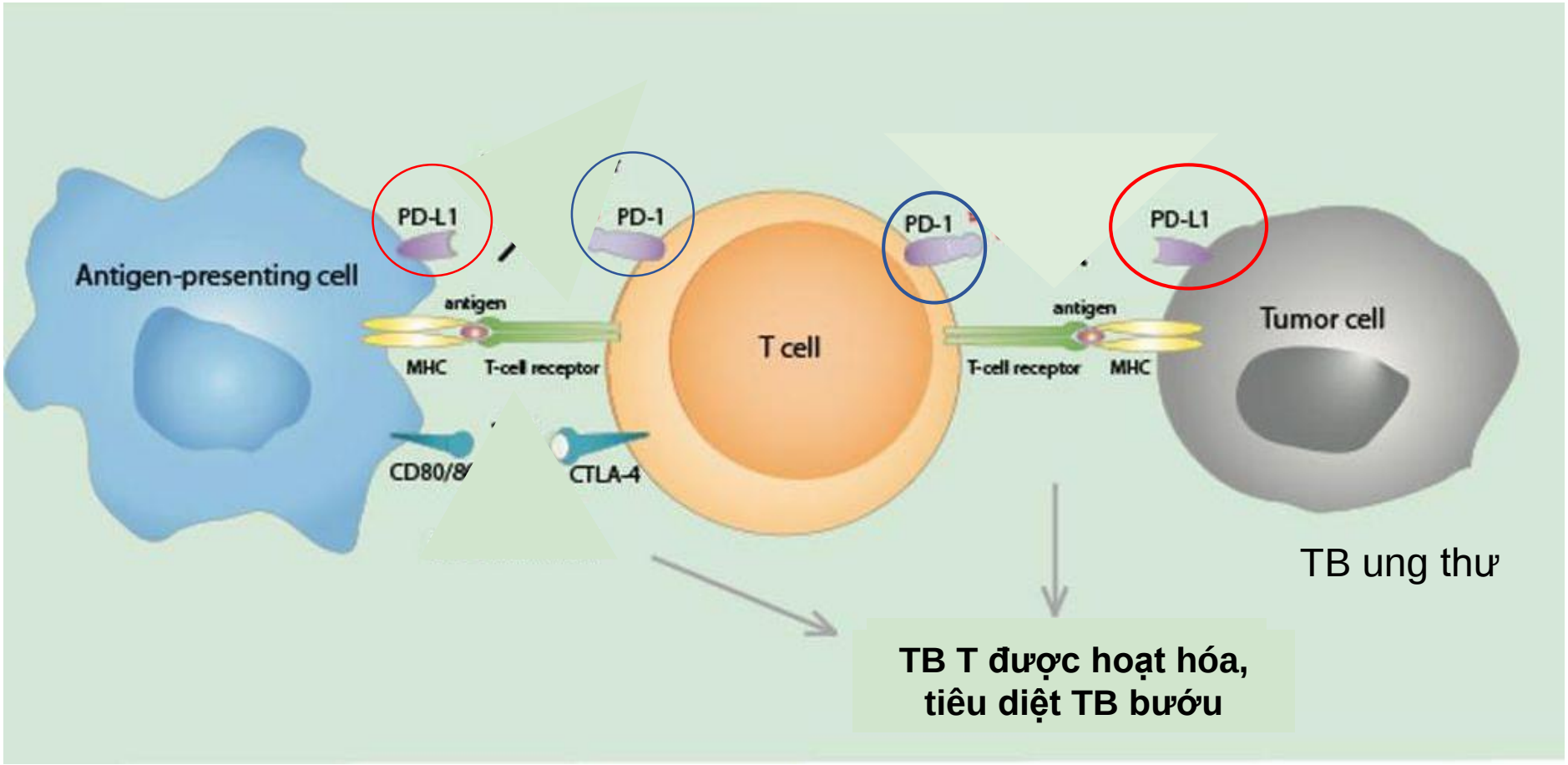
Hồi sinh và phát triển liệu pháp miễn dịch chống UT

- Đầu thế kỷ 21: Liệu pháp MD chống UT đặc hiệu và hiệu quả hơn trước đây
- **Các kỹ thuật hoạt hóa tế bào lymphô T "giết" (T8)**
  - Nuôi cấy TB lymphô thâm nhập trong bướu, cho tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu của bướu rồi truyền lại vào cơ thể BN
  - Chế tạo các TB lymphô T mang thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên (CAR-T cell)
  - Ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (Checkpoint inhibitor)

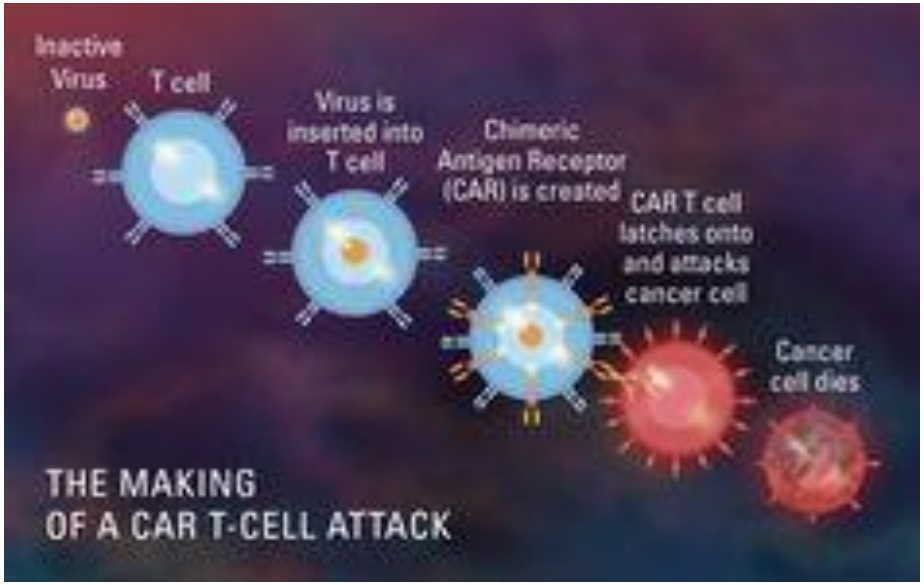
LP ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (PD1, PD-L1 inhibitor)

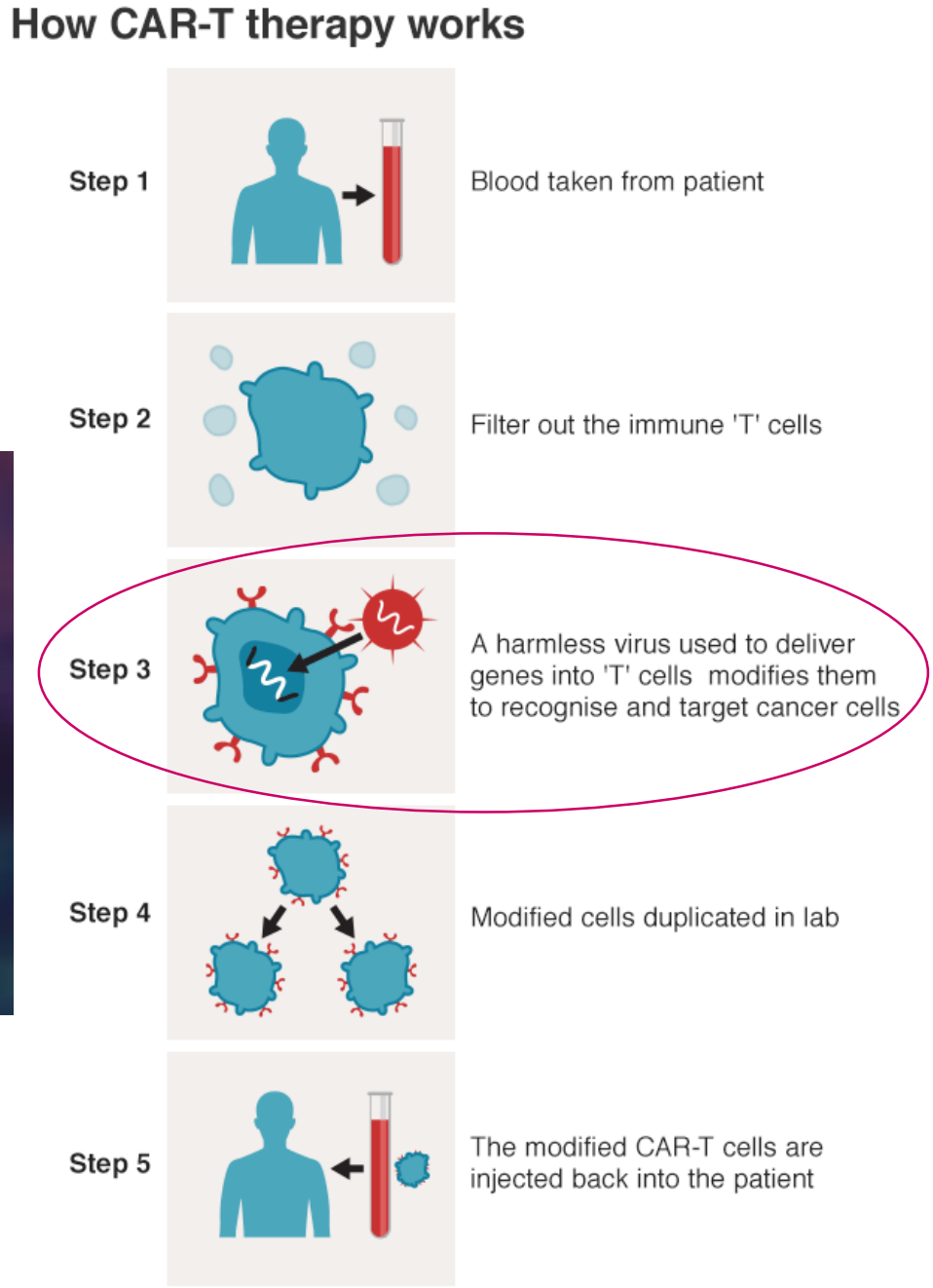


LP ức chế chốt kiểm soát miễn dịch (PD1, PD-L1 inhibitor)



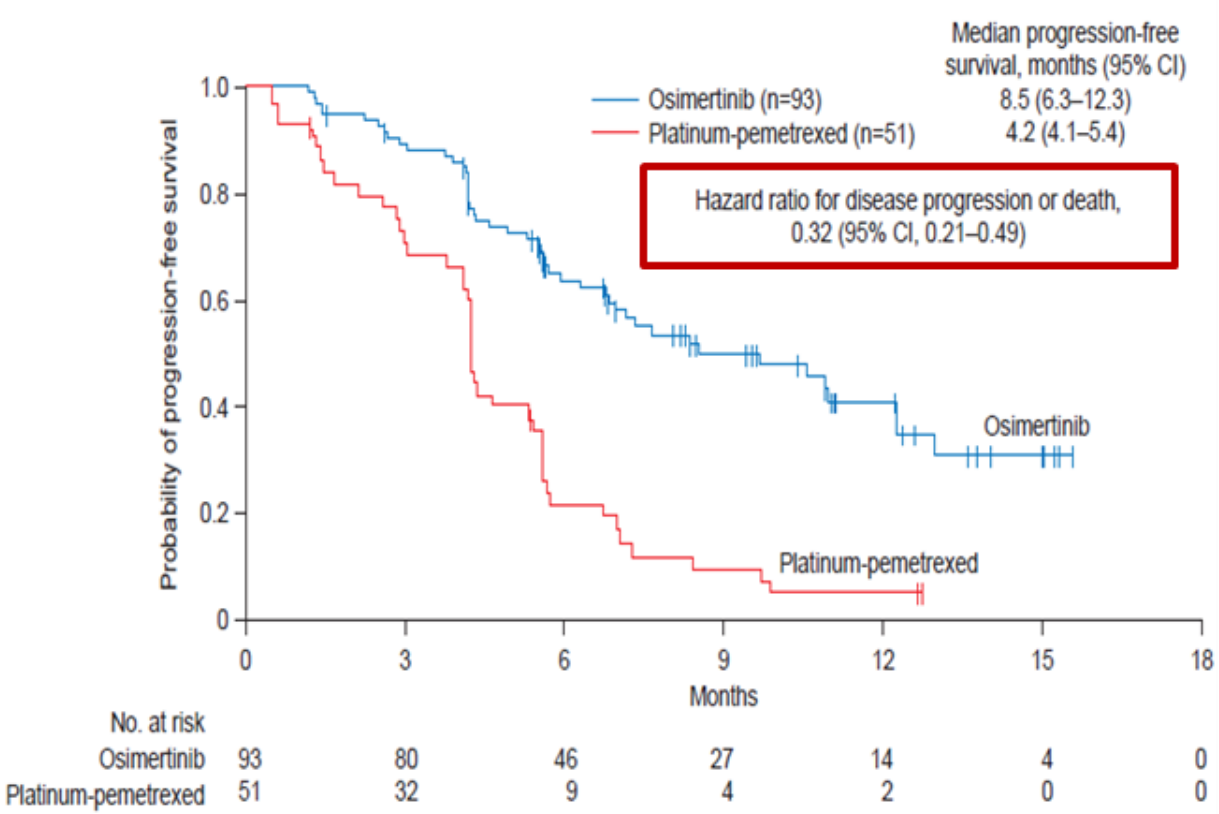
Chế tạo CAR-T cell
(Chimeric antigen receptor T cell)





Cải thiện tiên lượng các bệnh UT khó trị hoặc ở giai đoạn di căn

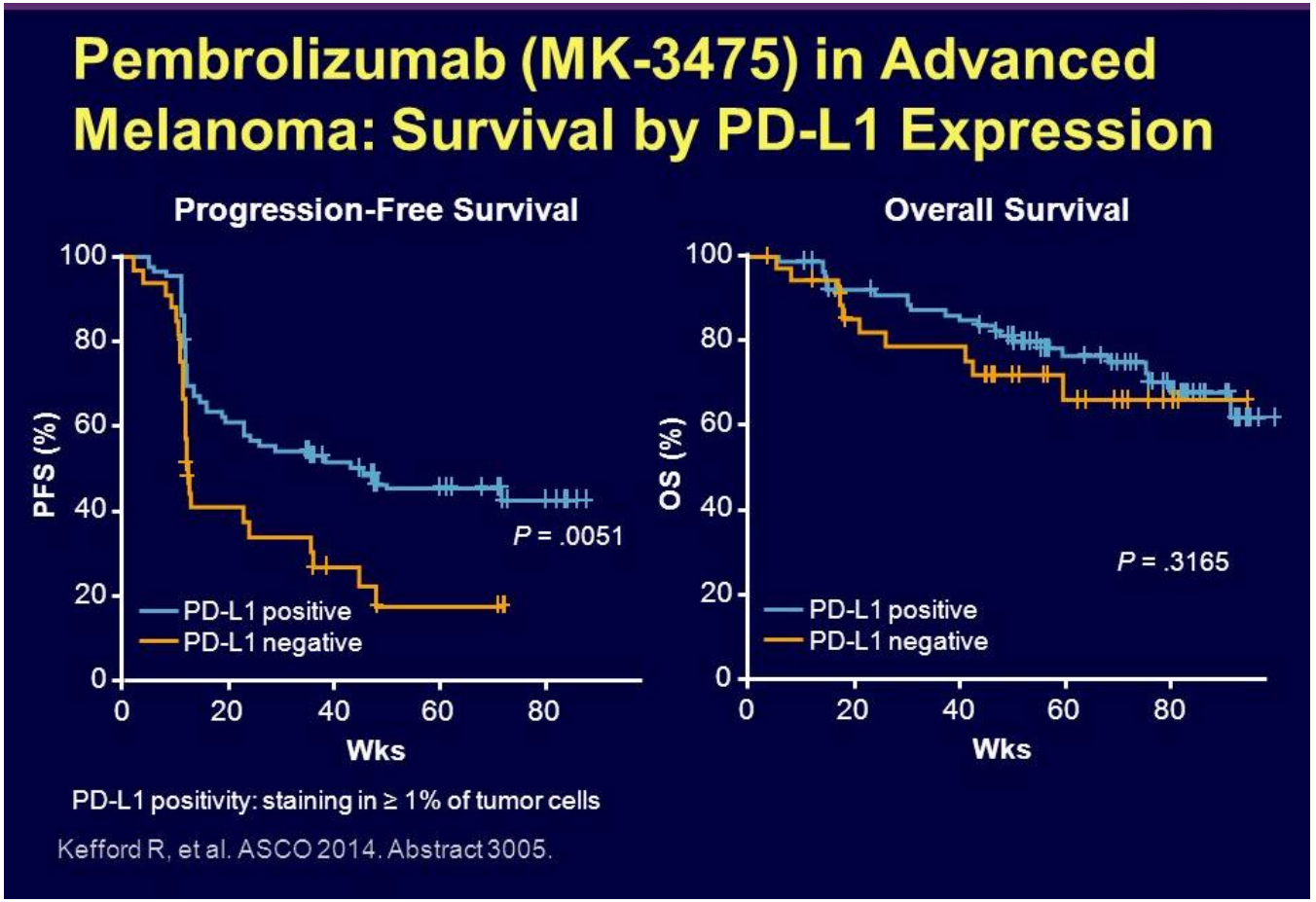
- Nghiên cứu AURA 3: UT phổi không TB nhỏ, di căn não, có đột biến EGFR. So sánh Osimertinib và hóa trị



N Engl J Med 2017; 376:629-640

Cải thiện tiên lượng các bệnh ung thư khó trị hoặc ở giai đoạn di căn

LP miễn dịch với pembrolizumab ở BN mêlanôm ác di căn



Cá thể hóa việc điều trị ung thư

- Các nghiên cứu tập trung vào các dấu ấn sinh học để tìm ra đặc tính sinh học riêng ở từng BN
- Mỗi phân nhóm sinh học sẽ ứng hợp với một cách điều trị riêng, tăng hiệu quả, tránh độc tính

Chọn lựa điều trị bước 1 UT phổi KTBN, không TB gai

Considerations for treatment decision-making in 1L Non-Squamous NSCLC

Bệnh nhân và đặc điểm bệnh lý

- Thể trạng/ tuổi tác
- Bệnh lý đi kèm
- Vị trí di căn
- Tổng khối TB bướu

- Triệu chứng
- Chức năng hô hấp
- Số ổ di căn

Phân tích dấu ấn sinh học

- Loại mô học
- Đột biến chủ đạo
  - *ALK*
  - *EGFR*
  - *ROS1*
  - *BRAF*
  - Others
- PD-L1
- TMB?

Các yếu tố khác

- Mục đích ĐT & nguyện vọng
- Ý thích của BS
- Hỗ trợ xã hội

Ung thư phổi không TN nhỏ giai đoạn tiến xa

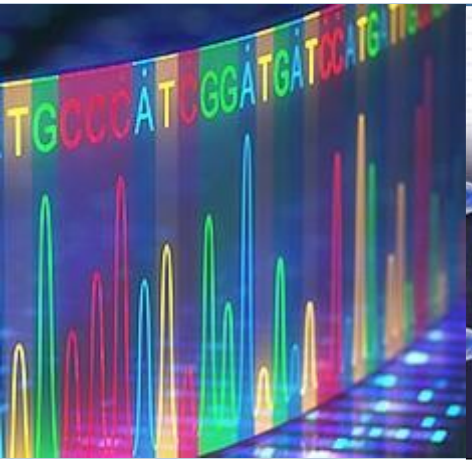
Đột biến gen	EGFR	ALK	ROS1	MET
Thuốc nhắm đích	Erlotinib Gefitinib Afatinib Osimertinib	Crizotinib Ceritinib Alectinib	Crizotinib Ceritinib	Tepotinib

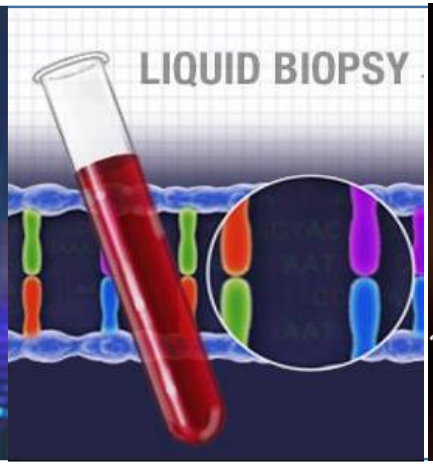
Tiến bộ tại Việt Nam

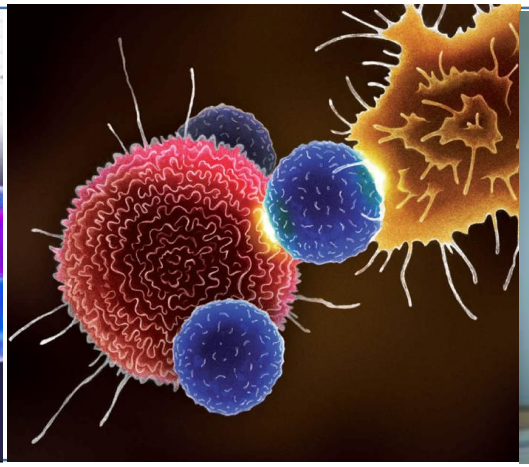
- Tại VN, việc **ứng dụng** các tiến bộ KHCN trong lĩnh vực chẩn đoán và điều trị UT ngày càng nhiều
- Thường đi sau thế giới khoảng > 5 năm mới áp dụng được rộng rãi, do giá thành cao
- Các nhà khoa học VN hợp tác nghiên cứu quốc tế, trong labo và thử nghiệm lâm sàng ngày càng nhiều
- Cần đạt chuẩn về mặt bằng chuyên môn và nhân lực cho tất cả các khoa ung bướu trong cả nước

Kết luận

- Các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị UT ngày nay dựa trên những hiểu biết ngày càng sâu sắc về sinh học UT (cơ chế trong gen, ngoài gen)
- Các ứng dụng để chẩn đoán và điều trị được phát triển dựa trên công nghệ vi tính và công nghệ sinh học
- Kết quả đáng khích lệ đặc biệt đối với các loại UT khó trị hoặc ở giai đoạn di căn
- Về học thuật, các thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm được tiến hành nghiêm ngặt nên có độ tin cậy cao







Chân thành cảm ơn