TỔNG QUAN VAI TRÒ VÀ ỨNG DỤNG CỦA SINH THIẾT LỎNG TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ

Phạm Cẩm Phương[1], Bùi Bích Mai[1], Phùng Thanh Hương[2]

TÓM TẮT

Việc phân tích đặc điểm của khối u bằng phương pháp không xâm lấn như sinh thiết lỏng là một cách tiếp cận mang tính cách mạng trong kiểm soát bệnh ung thư. Bằng việc phân tích các gen, tế bào u cũng như sản phẩm chuyển hóa của tế bào u thông qua sinh thiết lỏng có thể hỗ trợ chẩn đoán, tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị. Đáng chú ý, sinh thiết lỏng có thể phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu và tình trạng tái phát, giúp các bác sỹ theo dõi tiến triển cũng như đáp ứng điều trị và kịp thời thay đổi chiến lược điều trị. Bài tổng quan sẽ nêu vai trò cũng như ứng dụng của sinh thiết lỏng trong thực hành điều trị một số loại ung thư.

SUMMARY

OVERVIEW OF THE ROLE AND APPLICATIONS OF LIQUID BIOPSY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SOME CANCER TYPES

The analysis of tumor characteristics by non-invasive methods such as Liquid biopsy (LB) is a revolutionary approach to cancer management. Analyzing genes, tumor cells, as well as the metabolic products of tumor cells by liquid biopsies, can assist in diagnosis, prognosis and selection of treatment regimens. Notably, liquid biopsy can detect minimal residual disease and recurrence, helping doctors monitor progress and response to treatment and promptly change treatment strategies. The review will outline the role and application of liquid biopsy in the treatment of some cancer types.

I. KHÁI NIỆM VÀ VAI TRÒ CỦA SINH THIẾT LỎNG TRONG MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ

Năm 1948, lần đầu tiên các nhà nghiên cứu phát hiện và định lượng DNA tự do (cell-free DNA/cfDNA) trong máu của cả người khỏe mạnh và người bệnh.

Năm 2013 FDA phê duyệt cho xét nghiệm sinh thiết lỏng đầu tiên CellSearch® CTC để theo dõi bệnh nhân ung thư vú, đại tràng, tuyến tiền liệt di căn dựa vào mức của tế bào u lưu hành trong máu (circulating tumor cells). Từ đó rất nhiều các nghiên cứu về sinh thiết lỏng đã được tiến hành và đến năm 2016, FDA phê duyệt bộ xét nghiệm đầu tiên cho sinh thiết lỏng (cobas® EGFR Mutation Test) để phát hiện đột biến EGFR trong máu của bệnh nhân ung thư phổi. Hiện nay, sinh thiết lỏng ngày càng thu hút sự chú ý của các nhà khoa học, các nhà lâm sàng cũng như các công ty nhằm phát triển các công cụ xét nghiệm phục vụ cho chẩn đoán và điều trị ung thư.

Việc phân tích các mẫu mô sinh thiết khối u giúp chẩn đoán xác định, tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị. Tuy nhiên, kỹ

[1]*Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai*

[2]*Khoa Công nghệ Sinh học – Trường Đại học Dược Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Cẩm Phương

Email: phamcamphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.10.2022

Ngày phản biện: 03.11.2022

Ngày duyệt bài 11.11.2022

thuật sinh thiết là thủ thuật mang tính xâm lấn cao nên có nhiều nhược điểm là gây đau cho người bệnh, quá trình xử lý mẫu phức tạp, độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, nhiều tai biến, biến chứng,… Do đó, sinh thiết mô không thể dùng để theo dõi điều trị lâu dài, không cung cấp đủ thông tin về tiến triển của khối u cũng như sự đa dạng về đặc tính sinh học phân tử của khối u đặc biệt ở vùng sâu trong u và ở các ổ di căn, từ đó ảnh hưởng đến sự chính xác của xét nghiệm cũng như hạn chế về điều trị. Trong khi đó, sinh thiết lỏng là xét nghiệm phân tích các dấu ấn sinh học (biomarker) đặc trưng của khối u từ các thành phần nguồn gốc u hoặc liên quan đến u lưu hành trong máu hoặc trong các dịch sinh học khác, hạn chế tối đa việc xâm lấn. Tùy từng loại khối u và mục đích xét nghiệm, các đặc điểm của khối u được phân tích như mất đoạn, xóa đoạn, đột biến điểm trên gen, các marker di truyền ngoại gen (Epigenetic) như mức độ methyl hóa DNA, microDNA. Với các đặc điểm trên, sinh thiết lỏng có các ưu thế so với sinh thiết mô song trên thực tế, việc ứng dụng sinh thiết lỏng trên lâm sàng vẫn còn nhiều hạn chế và thách thức, chủ yếu liên quan đến quy trình thu mẫu, máy móc và phân tích phiên giải kết quả. Bên cạnh đó, đã có các báo cáo về một tỷ lệ nhất định vùng trong khối u không tách các thành phần liên quan u vào máu hoặc các dịch sinh học. Do đó, sinh thiết lỏng có thể không cung cấp đầy đủ thông tin về tình trạng khối u, thậm chí có thể đưa đến những kết quả âm tính giả.

II. MỘT SỐ THÀNH PHẦN LIÊN QUAN ĐẾN KHỐI U ĐƯỢC ỨNG DỤNG TRONG SINH THIẾT LỎNG

Các thành phần liên quan đến khối u có thể dùng để phân tích trong sinh thiết lỏng bao gồm các tế bào u lưu hành trong máu (Circulating tumor cell – CTC), DNA, RNA tự do, protein, các chất chuyển hóa, các túi ngoại bào,…Mỗi thành phần có ưu, nhược điểm và phạm vi ứng dụng riêng.

2.1. Các protein đặc trưng liên quan đến khối u lưu hành trong máu

Các protein dùng làm biomarker thường là những protein liên quan đến sự hình thành và phát triển khối u. Tuy nhiên các dấu ấn này thường có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, ảnh hưởng đến độ chính xác khi ứng dụng trên lâm sàng. Vì vậy, xu hướng hiện nay là sử dụng panel kết hợp nhiều loại protein khối u để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu. Panel này thường kết hợp các dấu ấn khối u (Ví dụ: CA-19-9, CA-242, CA-125, CEA) với một số protein cả nội sinh và ngoại sinh như protein pha cấp (CRP, SAA), phân tử bám dính (ICAM-1, ADCAM), …

2.2. Các DNA tự do của khối u lưu hành trong máu

Những người khỏe mạnh có khoảng 1-10 ng cfDNA trong mỗi mL máu. Khi xuất hiện các tế bào ác tính, nồng độ cfDNA có thể tăng tới 50- 1000 ng/mL máu, trong đó AND nguồn gốc khối u (circulating DNA - ctDNA) chiếm khoảng 0,01-90%. Việc phân tích ctDNA có thể mang lại các thông tin định tính và định lượng, nhờ đó ctDNA có thể được ứng dụng trong nhiều bước thực hành lâm sàng như chẩn đoán sớm, hỗ trợ xác định vị trí u nguyên phát, xác định các đặc tính di truyền phân tử của khối u, xác định giai đoạn bệnh và tiên lượng, hỗ trợ ra quyết định điều trị, theo dõi hiệu quả điều trị và theo dõi tình trạng tồn dư bệnh.

2.3. Các tế bào khối u lưu hành trong máu

Tế bào khối u lưu hành trong máu (Circulating tumor cell - CTC) là những tế bào tách ra khỏi khối u nguyên phát, di

chuyển trong tuần hoàn tới các cơ quan xa hơn trong cơ thể. Các tế bào này có thể được dùng trong sinh thiết lỏng vì mang các đặc tính biểu hiện protein giống với mô nguyên phát. Sử dụng sinh thiết lỏng và các phương pháp phân tách các tế bào cũng như phân tích các đặc điểm của CTC – tế bào u lưu hành trong máu giúp chẩn đoán và sàng lọc ung thư, xác định giai đoạn khối u, tiên lượng bệnh cũng như hỗ trợ ra quyết định điều trị và theo dõi hiệu quả điều trị.

2.4. Các exosome nguồn gốc từ khối u

Exosome là những túi ngoại bào đóng vai trò quan trọng trong sự liên hệ và thông tin giữa các tế bào. Exosome có liên quan chặt chẽ tới các đặc điểm bệnh học của nhiều bệnh đặc biệt là ung thư. Việc phát hiện sớm và chính xác khối u là một vấn đề quan trọng, quyết định thành công của điều trị, giảm tỷ lệ tử vong và tái phát. Trong ung thư tụy, đột biến KRAS được tìm thấy trong exosome của bệnh nhân từ những giai đoạn đầu. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của các marker từ exosome có thể dùng là chỉ dấu trong tiên lượng và dự đoán đáp ứng của nhiều loại ung thư khác nhau. Exosome cũng có vai trò trong theo dõi đáp ứng điều trị, đặc biệt là kháng thuốc. Tuy nhiên, việc ứng dụng phân tích exosome trên lâm sàng còn nhiều khó khăn nên cho đến nay, chưa có quy trình và hướng dẫn chuẩn cho việc phân lập và phân tích exosome trong các nghiên cứu lâm sàng trên người.

2.5. Tiểu cầu

Ngày nay, các nhà nghiên cứu đã làm sáng tỏ nhiều cơ chế tương tác 2 chiều giữa tế bào ung thư và tiểu cầu, chủ yếu theo hướng tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của khối u, quá trình tăng sinh mạch và di căn. Các tế bào tiểu cầu được tế bào ung thư "huấn luyện" trở thành trợ thủ đắc lực hỗ trợ khối u (tumor-educated-platelet - TEP). Việc phân tích thành phần protein và ARN trong tiểu cầu có thể giúp phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm. Do sự tương tác giữa tế bào ung thư và các tiểu cầu, TEP có thể tiếp nhận và lưu giữ các phân tử đặc trưng của khối u trong các hạt nội bào ngay từ những giai đoạn đầu tiên. Số lượng tiểu cầu tăng cao có liên quan tới tăng nguy cơ tử vong trong nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư sinh dục nữ, vú, phổi, thận, đại tràng,.. có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh. Sự thay đổi về số lượng tiểu cầu có thể là một marker hiệu quả cho việc theo dõi điều trị để có những điều chỉnh phác đồ kịp thời và hiệu quả.

III. ỨNG DỤNG SINH THIẾT LỎNG TRONG MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ

Đặc tính ít xâm lấn và các ưu thế đã được kể đến của sinh thiết lỏng cho phép lặp lại nhiều lần kỹ thuật này trên cùng một người bệnh, từ đó cung cấp thông tin theo thời gian thực (Real - time) và toàn diện về khối u. Các thông tin hữu ích này có thể ứng dụng trong sàng lọc, chẩn đoán sớm ung thư, phân loại bệnh nhân để lựa chọn phác đồ điều trị, theo dõi đáp ứng thuốc, thuốc dõi tồn dư bệnh, tiên lượng và dự đoán tái phát,…. Sinh thiết lỏng có tiềm năng được ứng dụng trong nhiều loại ung thư khác nhau và trong từng giai đoạn của quá trình điều trị bệnh: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, nội tiết, điều trị đích và miễn dịch. Đặc biệt trong xu hướng cá thể hóa điều trị hiện nay, sinh thiết lỏng cho phép cung cấp những dữ liệu về đặc tính phân tử trong khối u của từng bệnh nhân, từng giai đoạn, từ đó giúp lựa chọn đúng thuốc, đúng liều, đúng thời gian và phù hợp cho từng cá thể người bệnh.

3.1. Ung thư phổi

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất, chiếm khoảng 11,6% tổng số các ca ung thư và là nguyên nhân hàng đầu các trường hợp tử vong liên quan đến ung thư. Cho đến nay, tiêu chuẩn vàng trong phân tích đặc điểm phân tử của ung thư phổi vẫn là sinh thiết mô nhưng các phương pháp sinh thiết lỏng mới, đặc biệt là cfDNA đang được phát triển để ứng dụng trên lâm sàng, giúp tối ưu hóa trong chẩn đoán sớm dựa vào nồng độ cfDNA, lựa chọn phác đồ điều trị đích thông qua phân tích các gen như EGFR, ALK, BRAF,.. phân tích PD1/PD-L1 xét điều trị miễn dịch,..và đặc biệt, ứng dụng sinh thiết lỏng trong theo dõi, dự đoán hiệu quả điều trị đích, phát hiện tái phát và kháng thuốc. Ung thư phổi là loại ung thư có sự phát triển nhanh nhất về ứng dụng lâm sàng của sinh thiết lỏng trong nhiều bước thực hành lâm sàng.

3.2. Ung thư vú

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới. Dựa vào đặc điểm phân tử của khối u mà ung thư vú chia thành các subtype khác nhau. Mỗi khối u cũng có sự đa dạng về đặc điểm phân tử nên ảnh hưởng đáng kể tới việc lựa chọn phác đồ điều trị. Việc phân tích toàn diện đặc điểm phân tử di truyền của khối u sẽ tạo thuận lợi cho điều trị cá thể hóa. Điều này đòi hỏi phải sinh thiết nhiều vị trí vào nhiều thời điểm để theo dõi lâu dài nhằm phát hiện kịp thời những tiến triển về phân tử di truyền của khối u. Các thủ thuật sinh thiết khó đạt được yêu cầu này do tính xâm lấn cao và không phản ánh toàn bộ khối u. Trong khi đó sinh thiết lỏng là một giải pháp với ưu điểm không xâm lấn, có thể lặp lại nhiều lần và cung cấp cái nhìn toàn diện về thành phần phức tạp của khối u. Sinh thiết lỏng trong ung thư vú đóng vai trò quan trọng trong các bước thực hành từ chẩn đoán, tiên lượng, lựa chọn thuốc và theo dõi điều trị. Tuy nhiên, ứng dụng trên lâm sàng của sinh thiết lỏng trong ung thư vú không phổ biến bằng ung thư phổi do sự khác biệt đáng kể giữa 2 loại ung thư này cũng như chưa có thực hành chuẩn của sinh thiết lỏng trên lâm sàng.

3.3. Ung thư đại trực tràng

Ung thư đại trực tràng là loại ung thư tiêu hóa phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 2 trong các loại ung thư. Sinh thiết lỏng trong ung thư đại trực tràng vẫn có ưu điểm so với sinh thiết mô như các ung thư khác. Một trong những ứng dụng khả thi nhất trong thực tế của sinh thiết lỏng là hỗ trợ, bổ sung cho các công cụ chẩn đoán thường quy. Các nhà nghiên cứu đã tìm cách phối hợp xét nghiệm ctDNA với xét nghiệm dấu ấn khối u cho sàng lọc phát hiện sớm ung thư đại trực tràng. Một nghiên cứu case-control trên 150 người cho thấy hiệu quả chẩn đoán khi kết hợp cả 2 xét nghiệm dương tính đạt độ đặc hiệu 100%, độ nhạy 88%. Trong tiên lượng bệnh, định lượng tổng số cfDNA và xét nghiệm phân tích một số đột biến đặc trưng khối u có giá trị cao. Ví dụ, bệnh nhân có phát hiện đột biến KRAS trong huyết tương tương quan với PFS và OS ngắn. Các nhóm thuốc đích đã và đang đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư đại trực tràng. Mỗi nhóm thuốc này đều gắn liền với xét nghiệm gen đích để lựa chọn những bệnh nhân đáp ứng tốt. Các thuốc ức chế EGFR được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư đại trực tràng không mang đột biến RAS. Một số nghiên cứu đã khẳng định khối u càng ở những giai đoạn sau thì độ nhạy của việc phát hiện đột biến KRAS bằng ctDNA càng cao. Ở giai đoạn IV, độ nhạy đạt 100%. Mức độ tương đồng về khả năng phát hiện đột biến gen KRAS giữa mẫu sinh thiết lỏng và sinh thiết u được ghi nhận từ 78,8 –

96,4%. Điều này gợi ý triển vọng kết hợp cả hai loại sinh thiết để tăng độ tin cậy của xét nghiệm đột biến gen KRAS. Một ứng dụng có ý nghĩa và vai trò đáng chú ý của sinh thiết lỏng trong ung thư đại trực tràng giai đoạn II, III sau phẫu thuật là phát hiện sớm tình trạng tồn dư bệnh tối thiểu (MRD - Minimal Residual Disease) giúp tiên lượng bệnh, theo dõi tái phát và đáp ứng thuốc. ctDNA có nửa đời sinh học khoảng 2 giờ, là nguồn vật liệu để phân tích MRD theo dõi tình trạng khối u trong thời gian thực.

IV. KẾT LUẬN

Trên đây là vài nét tổng quan về vai trò và ứng dụng của sinh thiết lỏng (Liquid biopsy) trong thực hành chẩn đoán và điều trị một số loại ung thư. Đây là xu hướng mới đang được quan tâm phát triển và hứa hẹn mang lại nhiều giá trị trong quá trình điều trị ung thư. Bên cạnh những ưu điểm của sinh thiết lỏng so với sinh thiết mô, phương pháp này vẫn còn khó khăn và hạn chế về nhiều mặt để có thể ứng dụng thường quy trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa** (2020), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. **Phạm Cẩm Phương, Phùng Thanh Hương** (2021), Vai trò của sinh thiết lỏng trong một số loại ung thư từ lý thuyết đến lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
3. **Biting Zhou,** Application of exosome as liquid biopsy in clinical diagnosis, Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:144.
4. **Isabel Heidrich, Liquid biopsies:** Potential and challenges, Int.T. Cancer. 2021; 148:528-545.
5. **Kevin M Koo,** The role of circulating tumor DNA testing in breast cancer liquid biopsies: getting ready for prime time, Breast Cancer Manag. 2020 , 9(1).
6. **Drahomir Kolencik, Liquid Biopsy in Colorectal Carcinoma:** Clinical Application and Challenges, Cancers 2020, 12, 1376.
7. **Zhen Wu,** Update on liquid biopsy in clinical management of non-small cell lung cancer, OncoTarget and Therapy 2019:12 5097-5109.