



Xét nghiệm gen trong tầm soát ung thư: Những điều cần biết

TS Nguyễn Ngọc Kim Vy¹, TS.BS Lê Thị Thanh Thủy²,
TS.BS Phạm Nguyên Quý³

¹Đại học California, San Diego, Hoa Kỳ

²Đại học Osaka, Nhật Bản

³Đại học Kyoto, Nhật Bản

Với sự phát triển không ngừng của khoa học và công nghệ, phương pháp giải trình tự thế hệ mới đang giúp cho việc xét nghiệm gen trở nên dễ dàng và nhanh chóng hơn. Việc phát hiện và tìm hiểu nguyên nhân của nhiều bệnh di truyền thông qua các xét nghiệm gen này ngày càng trở nên phổ biến. Trong đó được quan tâm nhất vẫn là ung thư - căn bệnh nguy hiểm đang có số lượng bệnh nhân gia tăng không ngừng. Vậy ai là những người nên đi xét nghiệm gen? Một người mang gen đột biến liên quan đến ung thư thì có chắc chắn bị ung thư không? Kết quả xét nghiệm có ý nghĩa như thế nào...? Bài viết sẽ giúp bạn đọc hiểu rõ hơn về những vấn đề này.

Ung thư là căn bệnh do sự tích lũy các thay đổi bất lợi (đột biến) ở gen. Các đột biến này có thể đã có sẵn do được di truyền từ cha hay mẹ, hoặc xuất hiện mới ở một/vài cơ quan cụ thể trong quá trình sống do các yếu tố bên trong và ngoài cơ thể. Do hiện nay chưa có xét nghiệm phổ quát nào có thể tầm soát ung thư cho tất cả mọi người, nên dựa vào thời điểm xuất hiện các đột biến, có thể chia đối tượng xét nghiệm thành 2 nhóm:

- Nhóm 1: đối tượng có thể *có sẵn* đột biến di truyền. Nhìn từ bên ngoài, họ là những người mà bản thân hay gia đình đã/đang bị ung thư. Các đột

biến di truyền họ mang thường liên hệ trực tiếp đến những hội chứng ung thư, vì vậy họ có *nguy cơ* bị ung thư cao hơn người bình thường. Những người này nên được tư vấn tham gia xét nghiệm gen để tìm ra loại đột biến và ung thư cụ thể nhằm chủ động phòng tránh kịp thời (đây cũng là đối tượng hướng tới chủ yếu của bài viết).

- Nhóm 2: đối tượng *không có sẵn* đột biến di truyền. Trong suốt cuộc đời của họ đột biến có thể (hoặc không) xuất hiện, nên họ có thể bị (hoặc không bị) ung thư. Nguy cơ và thời điểm xuất hiện ung thư ở nhóm người này không rõ ràng và rất ngẫu nhiên.

Xét nghiệm gen là gì?

Xét nghiệm gen là đi tìm những thay đổi di truyền (đột biến) cụ thể trong bộ gen, nhiễm sắc thể hay protein của một người nào đó. Đột biến gen có thể có lợi, có hại, trung tính hoặc chưa có tác động rõ ràng đối với sức khỏe. Những đột biến có hại làm tăng nguy cơ hoặc phát triển một bệnh như ung thư. Nhìn chung, những đột biến di truyền được cho là đóng vai trò trong khoảng 5-15% các bệnh ung thư.

Người ta đã xác định được nhiều đột biến gen gây ra các hội chứng ung thư di truyền. Vì vậy xét nghiệm gen có hai vai trò: một là, để xác định

bệnh ung thư của một người có thuộc về hội chứng ung thư di truyền nào không? Hai là, để xác định liệu những thành viên đang khỏe mạnh còn lại trong gia đình người đó có mang cùng một đột biến với người bệnh hay không?

Một người mang đột biến liên quan đến ung thư thì có chắc chắn bị ung thư không?

Câu trả lời là “không”. Đột biến chỉ làm tăng “nguy cơ” mắc ung thư của người đó mà thôi. Ví dụ nguy cơ mắc ung thư vú của người nữ bình thường là 12%, nhưng người mang đột biến ở gen BRCA1 có nguy cơ lên đến 69%. Thậm chí, các thành viên trong gia đình có chung một loại đột biến, nhưng không phải tất cả mọi người đều mắc ung thư. Điều này là bởi vì bên cạnh đột biến di truyền, có nhiều yếu tố khác nữa ảnh hưởng tới quá trình phát sinh ung thư.

Trong bộ gen, mỗi gen thường có 2 phiên bản. Nếu một phiên bản bị lỗi do có đột biến và phiên bản còn lại vẫn bình thường, thì đó được gọi là thể dị hợp. Tác động của phiên bản lỗi này khác nhau, tùy vào chức năng của gen và vị trí của đột biến. Khi chỉ cần một phiên bản lỗi là đủ gây ra bệnh, thì được gọi là di truyền tính trội. Ngược lại, nếu một phiên bản lỗi không gây ra bệnh, thì được gọi là di truyền tính lặn. Trong trường hợp này, đột biến chỉ làm tăng nguy cơ gây bệnh mà thôi.

Có một dạng thứ 3 gọi là di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể X. Đàn ông chỉ có 1 nhiễm sắc thể X được di truyền từ mẹ và nhiễm sắc thể Y từ cha. Nếu người đàn ông nhận được nhiễm sắc thể X mang đột biến gen lặn từ mẹ, thì người đó vẫn sẽ có nguy cơ bị ung thư cao hơn (dù người mẹ thì không).

Những xét nghiệm gen nào có thể dự đoán nguy cơ ung thư?

Hiện nay có hơn 50 loại ung thư di truyền được biết tới và hầu hết đều liên quan tới những loại đột biến được

di truyền lại theo kiểu dị hợp trội và có tỷ lệ tác động cao (tức là 90-100% những người mang đột biến đều sẽ bị bệnh).

Dưới đây là danh sách một số hội chứng ung thư và gen bị đột biến phổ biến và có thể được chẩn đoán bằng xét nghiệm gen:

Gen	Hội chứng	Loại ung thư có liên quan
BRCA1, BRCA2	Ung thư vú và ung thư buồng trứng di truyền	Ở nữ: ung thư vú, buồng trứng và một số loại khác. Ở nam: ung thư tuyến tiền liệt, tụy và ung thư vú
TP53	Li- Fraumeni	Ung thư vú, não, xương, tuyến thượng thận, mô mềm
PTEN	Cowden	Ung thư vú, tuyến giáp, nội mạc tử cung...
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	Lynch	Ung thư đại tràng, nội mạc tử cung, tử cung, tụy, ruột nhỏ, gan, bao tử, não, vú...
APC	Familial adenomatous polyposis	Ung thư đại tràng, polyps lành tính/ác tính ở ruột, não, bao tử, da...
RB1	Retinoblastoma	Ung thư mắt, xương, sắc tố da...
MEN1	Wermer - U đa tuyến nội tiết loại 1	Ung thư tuyến tụy nội tiết (thường là lành), tuyến cận giáp, tuyến yên
RET	U đa tuyến nội tiết loại 2	Ung thư tuyến giáp và tuyến thượng thận
VHL	Von Hippel-Lindau	Ung thư thận và một số loại u lành tính

Những ai nên đi xét nghiệm gen?

Các chuyên gia thường khuyến cáo những người mà bản thân hoặc người thân có một trong các biểu hiện sau đây thì nên đi xét nghiệm gen:

- Mắc ung thư khi còn trẻ tuổi.
- Một người bị nhiều loại ung thư riêng biệt (chứ không phải do di căn).
- Khối u được phát hiện ra ở cả hai phần của các cơ quan kép như vú, thận, phổi.
- Một vài thành viên có quan hệ huyết thống gần nhau cùng bị chung một loại ung thư (ví dụ như mẹ, con gái, chị em gái cùng bị ung thư vú).
- Mắc những dạng ung thư bất thường hiếm gặp (ví dụ như ung thư vú ở nam).
- Xuất hiện của một vài bất thường sơ sinh có liên quan đến các hội chứng ung thư.
- Là thành viên của một nhóm sắc

tộc có nguy cơ cao đối với một loại ung thư nào đó.

Những người này nên nói chuyện với các nhà chuyên môn được đào tạo bài bản trong lĩnh vực di truyền như bác sĩ, nhà tư vấn di truyền. Thông qua việc tư vấn di truyền, các chuyên gia sẽ giúp họ cân nhắc giữa nguy cơ, lợi ích

và cả những hạn chế của xét nghiệm gen trong từng trường hợp cụ thể.

Một lưu ý có thể gây hiệu ứng xấu của xét nghiệm gen là kết quả của nó không chỉ cung cấp thông tin của người trực tiếp tham gia, mà còn của gia đình, họ hàng của người đó. Nếu khách hàng bị phát hiện mang một đột biến nguy hiểm nào đó, thì những thành viên có quan hệ huyết thống của họ cũng có thể có. Vì vậy, kết quả xét nghiệm có thể làm ảnh hưởng đến tâm lý và mối quan hệ của cả gia đình.

Kết quả xét nghiệm gen có ý nghĩa gì?

Kết quả của xét nghiệm gen có thể có các khả năng sau: dương tính, âm tính, âm tính thật, âm tính chưa đủ thông tin, âm tính giả, biến thể¹ chưa

¹Biến thể chưa biết là khi một đột biến lạ, chưa biết tới được tìm ra.

được biết tới hoặc đa dạng kiểu hình lành tính².

Nếu kết quả là dương tính, thì có nghĩa là đã tìm được đột biến di truyền cụ thể nào đó. Điều này sẽ: (1) Một lần nữa khẳng định chắc chắn chẩn đoán về hội chứng ung thư đã có trước đó; (2) Cho thấy có nguy cơ sẽ mắc một loại ung thư nhất định trong tương lai; (3) Có thể nguy cơ cho bản thân thì thấp, nhưng cho thế hệ tiếp theo thì cao hơn, nếu chúng thừa hưởng thêm 1 phiên bản gen lỗi nữa; (4) Cần xét nghiệm thêm; (5) Cung cấp thông tin quan trọng để giúp các thành viên khác trong gia đình cân nhắc về các vấn đề sức khỏe.

Bệnh nhân có kết quả dương tính và có nguy cơ cao bị ung thư trong tương lai nên thực hiện những bước sau để giảm thiểu rủi ro: (1) Đi kiểm tra thường xuyên để phát hiện các dấu hiệu ung thư từ khi còn trẻ; (2) Sử dụng thuốc hoặc phẫu thuật để loại bỏ các cơ quan có nguy cơ cao; (3) Thay đổi lối sống và thói quen như bỏ hút thuốc, tập thể dục nhiều và ăn uống lành mạnh.

Nếu xét nghiệm này được thực hiện cho thai nhi và phôi trong thụ tinh trong ống nghiệm thì kết quả sẽ ảnh hưởng đến quyết định của cha mẹ trong việc giữ lại hay tiếp tục thai kỳ. Nếu bệnh nhân đã bị ung thư, thì kết quả dương tính sẽ giúp định hướng quá trình trị liệu. Ví dụ, nếu đột biến liên quan đến việc sửa chữa hư hỏng ở DNA thì việc sử dụng xạ trị liều cao sẽ gây ra tác dụng phụ rất trầm trọng.

Nếu kết quả là âm tính, thì có nghĩa là không tìm được đột biến nào từ xét nghiệm cả. Tuy nhiên có kết quả âm tính có nhiều tình huống cần được xem xét kỹ:

- Âm tính thật: có thể được khẳng định khi một thành viên có kết quả âm tính còn các thành viên khác trong gia đình của họ có kết quả dương tính cho cùng một loại đột biến. Đây là trường hợp có thể khẳng định chắc chắn nhất.

- Âm tính vô nghĩa: mặc dù gia đình có nhiều người bị ung thư, nhưng lại không tìm ra được đột biến nào liên quan đến ung thư cả. Vì vậy, kết quả âm tính này không có ích lợi gì trong chẩn đoán và điều trị.

- Âm tính giả: do hạn chế về kỹ thuật, xét nghiệm không thể phát hiện được đột biến mặc dù nó có tồn tại.

Ai có thể giúp chúng ta hiểu kết quả xét nghiệm?

Chuyên viên tư vấn di truyền, bác sĩ và những người có chuyên môn được đào tạo trong lĩnh vực di truyền học là những người có thể đọc hiểu, giải thích và tư vấn cho chúng ta về kết quả xét nghiệm. Quy trình tư vấn thường gồm các bước sau:

- Thảo luận với bệnh nhân về cách phòng tránh và tầm soát ung thư.

- Giới thiệu bệnh nhân tới những nhóm hỗ trợ khác và các nguồn thông tin đáng tin cậy.

- Hỗ trợ bệnh nhân về mặt tâm lý khi họ nhận được kết quả xét nghiệm.

Để làm công việc tư vấn này, họ phải phân tích và đánh giá cẩn thận mối liên quan giữa đột biến (được tìm thấy) với nguy cơ phát sinh ung thư, với lịch sử gia đình, và nhiều yếu tố khác nữa.

Ai có quyền tiếp cận kết quả xét nghiệm gen?

Bệnh nhân cần hiểu rõ rằng ngoài bác sĩ, một vài tổ chức (công ty bảo hiểm, người chủ ...) có quyền biết kết quả xét nghiệm của họ. Tuy nhiên cũng có luật để bảo vệ họ khỏi sự phân biệt đối xử bởi công ty bảo hiểm. Một số luật như HIPAA (Privacy Rule of the Health Information Portability and Accountability Act) ở Hoa Kỳ bảo vệ sự bảo mật, đưa ra giới hạn về việc

sử dụng và công bố các thông tin về sức khỏe của mỗi cá nhân.

Xét nghiệm gen tại nhà là gì?

Một vài công ty cung cấp dịch vụ xét nghiệm gen tại nhà, trực tiếp cho khách hàng, mà không qua sự yêu cầu của bác sĩ. Khách hàng tự thu và gửi mẫu qua đường bưu điện. Kết quả được gửi đến cho họ qua thư điện tử, thư tay hoặc điện thoại. Dạng xét nghiệm gen tại nhà thường kiểm tra và phân tích các biến thể hoặc đa dạng di truyền có liên đới với một loại ung thư nào đó về mặt thống kê. Tuy kết quả xét nghiệm gen này giúp ích cho các nghiên cứu di truyền, nhưng hầu hết lại không có lợi cho bệnh nhân. Thậm chí khi xét nghiệm ra đột biến nguy hiểm nhưng nếu thiếu sự hướng dẫn và tư vấn, bệnh nhân có thể phải trải qua những lo lắng không đáng có hoặc đưa ra những quyết định về sức khỏe mà không có đầy đủ thông tin.

Tựu chung lại, với công nghệ hiện nay các xét nghiệm gen trong tầm soát ung thư thường tập trung vào 14 gen có liên hệ trực tiếp đến hội chứng ung thư di truyền, thường được tư vấn cho những đối tượng có nguy cơ cao. Họ là người mà bản thân hoặc gia đình đã/đang bị ung thư khi tuổi đời còn trẻ hoặc bị nhiều loại ung thư khác nhau. Bệnh nhân và người nhà chỉ nên thực hiện xét nghiệm gen khi có chỉ định và tư vấn cụ thể của bác sĩ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <http://science.sciencemag.org/content/early/2018/01/17/science.aar3247.full>.
2. <http://www.sciencemag.org/news/2018/01/liquid-biopsy-promises-early-detection-cancer>.
3. <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/cancer-basics/genetics/genetic-testing-cancer-risk>.
4. <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/genetics/understanding-genetic-testing-for-cancer.html>.
5. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/bcr-fact-sheet#q2>.

²Đa dạng kiểu hình là một thay đổi di truyền được phát hiện, nhưng thay đổi này cũng khá phổ biến trong cộng đồng những người không mang bệnh. Vì vậy, nó không liên quan đến nguy cơ phát bệnh.